UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1952. — N° 20

L'Exploration Fonctionnelle du Rein dans les hépato-splénomégalies algériennes

(Clearance à l'hyposulfite de soude et réabsorption du chlorure de sodium)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1952

PAR

JACQUE Micheline

Née le 20 Juin 1923, à Roanne (Loire)

MEMBRES DU JURY :

MM. THIODET, Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail ..... *Président.*

AUBRY, Professeur de Clinique Médicale .....
GRANGAUD, Professeur de Chimie Générale Pharmaceutique.... } *Juges*
BOULARD, Agrégé (Médecine) .....

ALGER
IMP. LA TYPO-LITHO & JULES CARBONEL RÉUNIES
2, RUE DE NORMANDIE, 2
1952

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1952. — N° 20

L'Exploration Fonctionnelle du Rein

dans les hépato-splénomégalies algériennes

(Clearance à l'hyposulfite de soude et réabsorption du chlorure de sodium)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1952

PAR

JACQUE Micheline

Née le 20 Juin 1923, à Roanne (Loire)

MEMBRES DU JURY :

MM. THIODET, Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail ..... *Président.*

AUBRY, Professeur de Clinique Médicale .....

GRANGAUD, Professeur de Chimie Générale Pharmaceutique ... } *Juges*

BOULARD, Agrégé (Médecine) .....

ALGER
IMP. LA TYPO-LITHO & JULES CARBONEL RÉUNIES
2, RUE DE NORMANDIE, 2
1952

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⛹, ⚗, A. ⚒)
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚗, I. ⚒).
	GILLOT (I. ⚒).
	LAFFONT (O. ✻, ⚗, I. ⚒, O.S
	LEBON (C. ✻, ⚗, I. ⚒).
Assesseur	GIBERTON (✻, I. ⚒).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚗, I. ⚒).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚗, I. ⚒).
Histologie et Embryologie	KEHL (I. ⚒).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ⚒).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ⚒, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (O. ✻, ⚗, I. ⚒, O.S
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚗, I. ⚒).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ⚒).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ⚒).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚗, I. ⚒).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⚗).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⚗, I. ⚒).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⛹, ⚗, A. ⚒
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie inter-tropicale	TOULANT (O. ✻, ⚗, I. ⚒).
Chimie générale pharmaceutique	GRANGAUD (A. ⚒).
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ⚒).
Thérapeutique chirurgicale	N...
Hygiène, Hydrologie et Climatologie	LACROIX (✻, ⚗, I. ⚒).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⚗).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚗, I. ⚒).
Pharmacie chimique et toxicologie	MONNET (A. ⚒).
Clinique neuro-psychiaérique	MANCEAUX (✻, ⚗).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ⚒).
Médecine légale et médecine de travail	THIODET (✻, ⚗, A. ⚒).
Bactériologie	FABIANI (A. ⚒).
Clinique urologique	SABADINI (⚗, I. ⚒).
Botanique	ROQUES (I. ⚒).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚗).
Pathologie chirurgicale	GOINARD (A. ⚒).
Accouchement et Obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚗, I. ⚒).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚗, I. ⚒).	MM. ABOULKER (✻, ⚗, I. ⚒).
CABANES (✻, ⚗, I. ⚒).	POROT (I. ⚒).
COURRIER (O. ✻, ⚗, I. ⚒).	RAYNAUD M. (✻, ⚗, I. ⚒).
GILLOT (I. ⚒).	WEBER (I. ⚒).
LEBLANC (✻, ⚗, I. ⚒).	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ⚒).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS.
	VERGOZ (✻, ⚗)
Anatomie	BOURGEON (⚗).
Histologie et Embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚗).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI.

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE SANS LIMITE DE TEMPS

Obstétrique	M. JAHIER (A. ⚒).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette Thèse :

A TOUS LES MIENS, PARENTS ET AMIS

En témoignage de mon affection.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur THIODET

Vous nous avez accueillie plusieurs fois dans votre service à l'ambiance si amicale et nous sommes fière de pouvoir nous dire votre élève. Nous nous souviendrons toujours de la paternelle bonté dont vous entourez tous ceux qui travaillent avec vous et de la clarté de vos enseignements.

Vous nous avez inspiré le sujet de notre thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542703_0004

A MES JUGES :

Monsieur le Professeur Aubry

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous porter.

Monsieur le Professeur Grangaud

Son enseignement clair et précis nous a familiarisée avec la chimie organique. Nous tenons à le remercier d'avoir bien voulu faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur Boulard

Il nous a toujours témoigné beaucoup de sympathie et de confiance ; nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder ce travail, nous tenons à remercier spécialement notre camarade Catanei *: il a bien voulu nous initier à la pratique du test à l'hyposulfite de soude et effectuer tous les dosages nécessités par notre étude ; qu'il trouve ici, ainsi que tous ceux qui nous ont aidée dans la réalisation de notre ouvrage, l'expression de notre amicale reconnaissance.*

INTRODUCTION

Il y a plus d'un siècle (2 - 13 - 33 - 35), en 1842 exactement, Bowman émet la première théorie sur le mécanisme intime de la sécrétion rénale ; pour lui, celle-ci se résume en une filtration-sécrétion : le glomérule filtre l'eau et les sels du plasma tandis que le tube sécrète les autres substances urinaires.

A cette conception d'un rôle exclusivement excréteur du tube urinifère, s'oppose bientôt (1844) la théorie de Ludwig ou théorie de la filtration-réabsorption : sous l'influence de la pression artérielle, le glomérule donne naissance à une urine primitive de composition identique à celle du plasma, mais d'un plasma « déprotéinisé » selon l'expression d'Hamburger, car le filtre glomérulaire retient les grosses molécules protidiques et les substances qui leur sont fixées ; puis au niveau du tube, se produit la réabsorption de la majeure partie de l'eau et de certains corps qui y sont dissous ; ainsi est élaborée une urine définitive très différente par sa composition et sa concentration du filtrat initial.

Dans les années suivantes s'affrontent les partisans de l'une et l'autre hypothèse : Heidenhain, puis Nussbaum, à la suite de leurs expériences, prennent partie pour Bowman ; mais en 1917 Cushny, dans son ouvrage « The secretion of the urine », reprend et complète la théorie de filtra-

tion-réabsorption, introduisant la notion de seuil: certaines substances comme le glucose, le ClNa, dites avec seuil, utiles à l'organisme, sont réabsorbées en totalité ou en partie, tandis que d'autres dites sans seuil, pour la plupart toxiques sont éliminées.

Une troisième théorie est soutenue dès 1906 par Lamy et Mayer, puis plus tard par Rathery : le glomérule ne joue qu'un rôle mécanique de propulsion, le tube seul est sécréteur.

En réalité, seule la théorie de filtration-réabsorption a résisté à l'épreuve du temps. Tous les travaux modernes sur l'histophysiologie rénale, ou presque tous, pour la plupart anglo-saxons et scandinaves, de Starling et Verney, de Richards, de Rehberg, de Smith, de Govaerts, apportent chaque jour des preuves de sa solidité. La théorie contemporaine, bien que dérivant directement de celle de Ludwig, s'est transformée et surtout complétée : elle reconnaît toujours au glomérule un rôle de filtration passive, mais accorde au tube non seulement une fonction de réabsorption mais aussi une fonction d'excrétion.

Les résultats de nombreuses expériences sont venus appuyer ces données théoriques. Starling et Verney, dans leur préparation « cœur-poumons reins » font varier la pression artérielle, donc la pression sanguine glomérulaire, la pression oncotique par dilution sanguine et enfin la pression intra-capsulaire en s'opposant à l'écoulement de l'urine : ils constatent ainsi que, pour qu'il y ait sécrétion urinaire, la pression glomérulaire doit être supérieure à la pression oncotique et à la pression intra-capsulaire, ce qui implique à priori un processus de filtration. Par ailleurs

Bayllis et ses élèves, en 1930, Bott et Richards en 1944, attirent l'attention sur le fait que, chez les mammifères, toutes les substances contenues dans l'urine ont un poids moléculaire inférieur à 70 000. Ces constatations sont bien en faveur d'une filtration, mais quel en est le siège : est-ce le glomérule, comme le pense Ludwig ? Est-ce le tube comme l'affirme Rathery ?

Des arguments nouveaux vont permettre de trancher la question en faveur de la théorie de filtration - réabsorption. En 1928, Moller, Mac Intosh et Van Slyke introduisent, à propos de l'urée, la notion de clearance : la clearance, ou coefficient d'épuration plasmatique d'une substance, est le rapport entre son débit urinaire par minute et sa concentration dans le plasma ; or il se trouve que chez l'homme ou l'animal normal, les clearances d'un groupe de corps très divers (inuline, mannitol, sorbitol, hyposulfite de soude, glucose après administration de phloridzine chez l'homme ; créatinine, ferro-cyanure de sodium, chez le chien) se sont révélées identiques, toutes égales à 130 cc. environ. La théorie de la filtration-réabsorption rend très bien compte de ce fait: ces substances sont uniquement filtrées par le glomérule et se trouvent donc dans l'urine primitive au même taux que dans le plasma, puis elles sont concentrées dans la même proportion grâce à la réabsorption aqueuse commune : si vraiment il s'agit exclusivement d'un processus de filtration, ces corps doivent avoir une clearance constante, quels que soient leurs taux plasmatiques : c'est ce que confirme l'expérience. D'autres corps ont une clearance inférieure à 130 cc., tels l'urée, le chlorure de sodium : ces corps sont non seulement

filtrés mais réabsorbés au niveau des tubes : en effet leur débit urinaire est diminué de la fraction réabsorbée. Par contre certaines substances ont une clearance supérieure à 130 cc. : à la filtration glomérulaire doit s'ajouter dans ce cas la sécrétion tubulaire qui augmente d'autant le débit urinaire et la clearance, car la quantité de plasma irriguant le rein ne suffit pas à expliquer les chiffres atteints.

Des expériences d'empoisonnement tubulaire (Starling et Verney, 1925), les études histologiques de l'école belge avec Gérard et Cordier (1932) à propos de l'élimination rénale de substances colorées, bien que d'interprétation difficile, sont venues renforcer la croyance en un processus de réabsorption et d'excrétion tubulaire.

Chez les Amphibiens, les glomérules et les tubes ont chacun leur irrigation propre : cette disposition ainsi que les reins aglomérulaires de certains poissons ont permis d'apporter de nouvelles preuves de cette excrétion. Enfin Chambers et ses collaborateurs, aboutissent aux mêmes conclusions : en effet ils remarquent que les colorants additionnés à des cultures de tissus rénaux embryonnaires sont retrouvés au bout de quelque temps dans la lumière des tubes.

Toutes ces constatations apportent sans doute des arguments de valeur, mais sont malheureusement souvent critiquables ; elles ne constituent en réalité que des preuves indirectes de la théorie de Ludwig. Or pour emporter la conviction, il fallait des preuves directes.

En 1924, Richards et Wearn pratiquent pour la première fois une microponction directe du nephron chez la grenouille vivante, sous micro-

scope: dans le liquide capsulaire ainsi prélevé, on retrouve à la même concentration les mêmes substances que dans le plasma, à l'exclusion de toute protéine ; cette urine primitive a la même conductivité électrique, le même pH, la même pression osmotique, la même concentration moléculaire totale. Ainsi l'urine glomérulaire est bien, tout au moins chez les Amphibiens, un ultrafiltrat plasmatique, comme l'avait supposé Ludwig. Cette méthode originale a permis de préciser le processus de réabsorption, par ponction tubulaire : il a été ainsi démontré que la réabsorption de l'eau commence et a lieu en majeure partie (85 %) au niveau du tube proximal où elle est « iso-osmotique » par rapport au plasma, donc passive, et se produit à la suite de la diminution de la pression osmotique intratubulaire par réabsorption en particulier du glucose et du chlorure de sodium; par la suite elle se complète au niveau de l'anse de Henlé et du segment distal du tube où elle devient active : c'est ce que Homer Smith appelle la « réabsorption facultative » ; à ce moment l'urine proximale, isotonique au plasma, est transformée en urine hypertonique définitive.

Enfin en 1941, Arthur Walker, Phyllis Bott, ont répété ces expériences chez les mammifères et ont abouti sensiblement aux mêmes résultats.

« Ainsi, comme l'écrit Hamburger dans son livre sur les nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein, l'ingénieuse méthode de Richards a été, pour la physiologie rénale, des plus fructueuses. Grâce à cette méthode, il a été possible de pénétrer le détail du mécanisme intime de la formation de l'urine. Des bases solides sont aujourd'hui offertes pour l'application à l'homme des

conceptions physiologiques que l'on vient d'exposer (13). »

*
* *

Etudiant l'exploration fonctionnelle du rein et en particulier la réabsorption du chlorure de sodium dans les hépato-splénomégalies algériennes, tout notre travail repose sur la théorie de la filtration-réabsorption et nous avons voulu dans notre introduction en démontrer la solidité.

Dans une première partie, nous nous proposons d'exposer les méthodes d'exploration rénale fonctionnelle moderne et en particulier le test à l'hyposulfite de soude dans son application indirecte à la mesure de la réabsorption tubulaire du chlorure de sodium.

Une deuxième partie sera consacrée à l'étude clinique et biologique de malades porteurs d'hépato-splénomégalies chez lesquels nous aurons déterminé, par la méthode précédemment citée, la réabsorption tubulaire du chlorure de sodium ; nous ferons ensuite la synthèse des éléments recueillis par l'observation.

Enfin dans une dernière partie, nous tirerons les déductions pathogéniques, cliniques, voire thérapeutiques découlant de cette étude notamment à propos des ascites.

CHAPITRE PREMIER

LES MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLES MODERNES

« Rares sont encore les organes dont la capacité fonctionnelle peut être évaluée avec une suffisante exactitude. Le rein est au premier rang de ceux-ci. Il doit cette situation privilégiée, d'une part, à la simplicité relative de ses fonctions et, d'autre part, à ce qu'il est la seule glande dont il soit aisé de recueillir complètement et purement le produit de la sécrétion externe, l'urine, qui, étant donné le peu que nous savons de ses fonctions internes, représente actuellement l'intégralité de son travail. Cette situation privilégiée explique la multiplicité des épreuves fonctionnelles rénales qui ont été proposées (6). »

Pendant très longtemps, les méthodes employées n'apportaient qu'une appréciation globale du fonctionnement rénal. Encore actuellement la majorité des médecins praticiens restent fidèles à ces épreuves classiques (épreuves de diurèse provoquée, de dilution et de concentration de Volhard, constante d'Ambard, coefficient de Van Slyke, rapport uréique hémato-urinaire, épreuves d'élimination provoquée de substances colorées telles que la phénol-sulfone-phtaléine, épreuves du rythme en échelons de la rétention chlorurée sodique de Pasteur Vallery-Radot, etc...) ; celles-ci donnent d'ailleurs la plupart du temps des renseignements suffisants. Cependant le domaine de l'exploration rénale s'est considérablement étendu depuis surtout une dizaine d'années ; on peut maintenant, grâce aux tests modernes, dérivés de

l'application à la biologie clinique de la théorie de filtration-réabsorption-sécrétion, localiser avec précision les lésions rénales à l'échelle histologique, les dépister bien avant leur extériorisation clinique, en suivre l'évolution ; ainsi peuvent-ils fournir d'excellents éléments diagnostiques, pronostiques, voire même thérapeutiques. Malheureusement, en raison des difficultés techniques qu'elles présentent, ces méthodes ne sont pas encore entrées dans la pratique médicale courante et demeurent encore d'application relativement restreinte.

Les nouvelles épreuves fonctionnelles qui permettent l'exploration séparée des fonctions glomérulaire et tubulaire sont les seules que nous étudierons ici, car l'une d'entre elles, le test à l'hyposulfite de soude, est à la base de notre travail. Elles consistent essentiellement en la mesure d'une ou de plusieurs clearances. La clearance C d'un corps est, comme nous l'avons déjà vu, le rapport entre son débit urinaire par minute UV et sa concentration plasmatique P. On a donc :

$$C = UV/P$$

Technique de la mesure d'une clearance (13), (30)

Le principe en est le suivant :

— On injecte, la plupart du temps par voie intraveineuse, la substance dont on veut connaître la clearance de manière à ce que sa concentration sanguine demeure constante, pendant toute la durée de l'épreuve (on emploiera, dans ce but, de préférence, la perfusion intraveineuse continue, et la période d'observation sera la plus courte possible, surtout si l'on a recours à une injection unique).

— Après avoir vidé la vessie complètement au début de la période d'observation, on recueille l'urine formée pendant celle-ci, et uniquement cette urine, de manière à éviter des causes d'erreur, particulièrement en cas d'oligurie.

— On obtiendra ainsi, en divisant le volume de l'urine recueillie par la durée exacte de la période pendant laquelle cette urine s'est formée, exprimée en minutes, le volume urinaire-minute V, exprimé en cc. Le dosage de la substance étudiée dans cette urine permettra de connaître sa concentration urinaire U, exprimée en milligrammes pour 100 cc., tandis qu'un prélèvement sanguin pratiqué au cours de l'épreuve donnera sa concentration plasmatique P, en mg/100 cc. De la formule ci-dessus on déduira facilement la valeur de la clearance recherchée, qui s'exprimera en cc/minute.

I. — Mesure de la filtration glomérulaire.

Si nous considérons une substance qui soit uniquement et totalement filtrée par le glomérule, ni réabsorbée, ni excrétée par le tube, la quantité de cette substance filtrée par minute au glomérule se retrouvera intégralement dans l'urine définitive élaborée dans la même unité de temps ; de plus, puisqu'il s'agit uniquement de filtration, sa concentration dans l'urine glomérulaire sera égale à sa concentration plasmatique. On aura donc, si l'on appelle X le volume du filtrat glomérulaire formé par minute :

$$PX = UV \text{ d'où } X = UV/P \text{ donc } X = C$$

Ainsi dans le cas particulier envisagé, la clea-

rance de la substance considérée mesure le volume du filtrat glomérulaire élaboré par minute.

Une fois cela prouvé, il fallait trouver les substances adéquates pour pouvoir mesurer la filtration glomérulaire.

En 1926, Rehberg propose la créatinine, mais il a été démontré par la suite qu'elle ne remplissait pas les conditions exigées : en effet, sa clearance très élevée, 175 environ, était le résultat d'une excrétion tubulaire qui, chez l'homme tout au moins, se surajoutant à la filtration glomérulaire, faussait les résultats ; cette substance ne pouvait donc servir à la mesure de cette dernière. C'est pourquoi l'épreuve de Rehberg est pratiquement abandonnée aujourd'hui, bien qu'elle ait fait l'objet de travaux récents de la part de Langeron, Paget et Nolf ; nous n'en parlons ici d'ailleurs qu'à titre historique (18).

En réalité actuellement trois substances surtout se partagent les préférences des physiologistes : l'inuline, le mannitol, l'hyposulfite de soude.

L'inuline et le mannitol, résultant l'un de la réduction, l'autre de la polymérisation du fructose, sont des corps qui, en effet, comme l'a montré Smith,

— sont entièrement ultra-filtrables : ils ne se fixent ni sur les protéines du plasma ni sur les globules rouges, et sont peu métabolisés dans l'organisme (ils se retrouvent après injection presque totalement dans les urines des 24 heures) ;

— sont uniquement éliminés par filtration glomérulaire : leurs clearances, pratiquement identiques, sont constantes, indépendantes de leur concentration plasmatique.

En Amérique où ces tests ont été primitivement employés, on utilise le plus souvent, avec Smith, la perfusion intraveineuse continue d'une solution d'inuline ou de mannitol, mais l'injection intraveineuse unique a ses partisans surtout en France en raison de son intérêt pratique. Qu'elle soit mesurée à l'aide de l'une ou l'autre de ces trois substances, la filtration glomérulaire est de l'ordre de 130 cc. en moyenne, le mannitol donnant des chiffres un peu inférieurs, compris entre 120 et 130 cc. ; les écarts en plus ou en moins de 30 cc. sont considérés comme normaux.

Nous n'avons fait que citer ici l'hyposulfite de soude : il nous a permis d'explorer nos malades et nous nous réservons de l'étudier à la fin de notre chapitre.

Nous ne voudrions pas terminer cet exposé des principales méthodes permettant l'exploration séparée du glomérule sans dire quelques mots d'une technique toute récente imaginée par Govaerts ; en effet, l'originalité de son principe la rend intéressante ; la filtration glomérulaire d'une substance s'élève proportionnellement à sa concentration plasmatique, si importante soit-elle, tandis que sa réabsorption tubulaire devient constante aux fortes concentrations plasmatiques ; c'est ce qui se passe pour le glucose dont le débit urinaire par minute devient donc fonction de la glycémie dans ces conditions ; nous nous retrouvons alors dans un cas analogue à la détermination du volume du filtrat glomérulaire au moyen de l'inuline, du mannitol ou de l'hyposulfite de soude, avec cette différence que ce sera ici le glucose qui sera ingéré puis injecté de manière à maintenir la glycémie à un taux toujours supérieur à 3 grammes par litre (13).

Théoriquement et en général, la clearance glomérulaire est constante ; cependant, dans certains cas, elle subit l'influence des variations de la diurèse et de la concentration plasmatique des corps choisis pour mesurer la filtration glomérulaire. Le volume du filtrat glomérulaire ne gardera donc sa valeur moyenne normale voisine de 130 cc. que si ces deux facteurs ne s'abaissent pas trop, sinon il variera considérablement et surtout la clearance de l'inuline, du mannitol ou de l'hyposulfite de soude ne représentera plus uniquement la filtration glomérulaire.

En effet, à l'encontre de Smith, Hamburger a observé que la clearance du mannitol diminuait proportionnellement à la diurèse, lorsque celle-ci tombait au-dessous de 1 cc. par minute ; cela s'expliquerait par une réabsorption du mannitol d'autant plus grande que la diurèse est plus faible, le flux urinaire plus lent, et donc le contact avec les tubes plus prolongé ; à moins que l'on fasse intervenir un phénomène d'« intermittence glomérulaire » semblable à celui constaté chez la grenouille : tous les glomérules seraient en activité pour une diurèse supérieure à 1 cc. tandis que la plupart seraient au repos pour une diurèse inférieure. Ainsi pourrait-on peut-être expliquer pourquoi la clearance du mannitol est inférieure à celle de l'hyposulfite de soude et de l'inuline. Cet abaissement des clearances aux basses diurèses semble d'ailleurs assez général et se constate à propos de toutes les substances contenues dans les urines (13).

Aux taux plasmatiques bas, on a constaté que la clearance de l'hyposulfite était supérieure à celle de l'inuline qu'elle rejoignait ensuite lors-

que sa concentration dans le plasma s'élevait ; on en conclut que, dans ces conditions, le thiosulfate doit être non seulement filtré par le glomérule mais aussi excrété par les tubes, ce qui explique l'élévation de sa clearance. Dans la mesure de la filtration glomérulaire, il sera facile d'éliminer cette cause d'erreur en injectant en quantité suffisante la substance adéquate.

D'une façon générale, les corps uniquement filtrés ont une clearance indépendante de leur concentration plasmatique ; cependant Ferguson et ses collaborateurs ont révélé récemment que la clearance de l'inuline variait dans le même sens que son taux sanguin ; il semblerait donc qu'une partie de l'inuline filtrée serait réabsorbée par les tubes.

En dehors de la diurèse et du taux plasmatique, d'autres facteurs de moindre importance peuvent aussi influer sur la filtration glomérulaire : modifications de la pression oncotique du plasma, variation de la pression sanguine glomérulaire sous l'effet de l'injection de substances vaso-constrictrices ou vaso-dilatatrices, ou d'incitations neuro-hormonales.

Enfin intervient aussi l'âge du sujet ; comme on pouvait logiquement le prévoir, la filtration glomérulaire diminue ou fur et à mesure que l'âge croît ; c'est ce qu'ont vérifié Davies et Shock (10).

Comme on le voit et ainsi que l'écrit Reubi, dans son rapport au Congrès de médecine de Bruxelles (1951) : « Les mesures du filtrat glomérulaire sont par conséquent toutes entachées d'erreurs ; mais comme ces erreurs ne sont pas considérables et qu'elles peuvent être sensiblement réduites, sinon éliminées, par l'emploi de taux convenables, il n'y a rien là qui doive nous inquiéter » (32).

II. — Mesure de la réabsorption tubulaire (13) et (30)

Si une substance, après avoir été filtrée par le glomérule, est réabsorbée par les tubes, son débit urinaire est diminué de la fraction réabsorbée ; sa clearance s'abaisse d'autant et devient inférieure à la clearance glomérulaire, donc à 130 cc.

L'inuline, le mannitol, l'hyposulfite de soude substances étrangères à l'organisme, étaient entièrement filtrables, et pour le calcul de leur clearance, on pouvait utiliser la clearance « brute » UV/P, mais les corps réabsorbés, pour la plupart constituants biologiques normaux du sang et de l'urine, ne sont pas, il s'en faut, totalement diffusibles ; aussi doit-on, pour éviter des erreurs, employer une formule très légèrement modifiée qui représentera la clearance de la partie libre seule filtrable de la substance envisagée :

$$C = UV/Pw$$

w étant la proportion de cette substance existant à l'état libre dans le plasma.

En comparant la clearance ainsi calculée des corps réabsorbés au volume du filtrat glomérulaire, on connaîtra la proportion réabsorbée : par exemple, le clearance de l'acide urique étant de 10 à 15 cc., donc égale à 10 % de la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire de ce corps sera environ de 90 %.

Si on veut avoir des renseignements plus précis, on peut calculer non plus seulement le taux mais la quantité réabsorbée par minute qui est égale à la quantité filtrée par le glomérule diminuée de

la quantité éliminée dans les urines, grâce à la formule suivante :

$$T = FPw - UV$$

dans laquelle T est la quantité réabsorbée exprimée en milligrammes par minute, F la filtration glomérulaire mesurée par l'une des trois méthodes étudiées précédemment, tandis que les autres éléments ont déjà été définis à propos de la recherche de la filtration glomérulaire et s'appliquent ici à la substance réabsorbée considérée. Ceci ne constitue qu'une mesure indirecte et approximative de la réabsorption tubulaire, mesure dérivée de celle de la filtration glomérulaire : or, comme nous l'avons vu, celle-ci déjà se révèle quelquefois d'interprétation délicate.

Pour apprécier exactement et directement le pouvoir de réabsorption des tubes, on devra faire appel aux méthodes dites de saturation imaginées par Shannon et Smith, qui sont basées sur les constatations suivantes : lorsqu'on augmente, par apport exogène, la concentration plasmatique d'une substance réabsorbée par les tubes, cette réabsorption s'élève en même temps, mais à partir d'un certain taux plasmatique toujours identique pour un corps donné, la quantité réabsorbée ne croît plus et demeure fixe, quelle que soit la valeur atteinte par la concentration plasmatique. Cette capacité maxima de réabsorption, Tm, se calculera suivant la formule donnée plus haut. Pour la déterminer, il sera utile d'injecter la substance à étudier de manière à obtenir la concentration plasmatique désirée. Cette nouvelle notion permet d'opposer les fonctions de filtration glomérulaire et de réabsorption tubulaire, l'une étant limitée tandis que l'autre ne l'est pas ; un corps

filtré par les glomérules est en effet éliminé en quantité d'autant plus importante que sa concentration plasmatique est plus grande. On a fait de l'existence de cette limite supérieure la preuve du caractère actif de la réabsorption tubulaire, la filtration glomérulaire n'étant, comme toute filtration, qu'un phénomène passif.

Quelles sont les substances les plus réabsorbées ? Ce sont pour la plupart celles dont la conservation est indispensable au maintien de l'équilibre du milieu intérieur et dont la fuite trop importante entraînerait de graves désordres organiques.

La plus étudiée est sans conteste le glucose : ceci s'explique en partie par le fait qu'il est entièrement ultrafiltrable et que son dosage est aisé. Smith et ses collaborateurs ont étudié attentivement les variations de la réabsorption tubulaire du glucose au fur et à mesure de l'augmentation de sa concentration plasmatique. Voici ce qu'ils ont observé (13) :

— Lorsque la glycémie est inférieure à 180 mg. par 100 cc., le glucose est complètement réabsorbé; il n'y a pas de glycosurie ; la clearance du glucose est nulle ; donc, pour un taux plasmatique physiologique situé aux environs de 100 mg. pour 100 cc., la capacité de réabsorption tubulaire, vis-à-vis du glucose, n'est qu'en partie utilisée, car la réabsorption croît en même temps que la concentration plasmatique du glucose, puisque, aux taux considérés, le glucose n'est pas retrouvé dans les urines ;

— Le passage du glucose dans les urines commence pour la plupart des sujets lorsque la glycémie atteint une valeur dite « seuil » rénal du glucose, qui est en moyenne de 180 mg. pour 100 cc. ;

la filtration glomérulaire, étant de 130 cc. par minute, la quantité de glucose filtrée devra être donc de 234 mg. par minute pour qu'il y ait glycosurie ; à ce moment la clearance du glucose devient positive et augmente ainsi que sa réabsorption avec la glycémie ; par la suite, alors que, comme nous allons le voir, cette réabsorption devient constante, elle tend à s'identifier avec la clearance glomérulaire : c'est le principe de la méthode de mesure de la filtration glomérulaire de Govaerts ;

— Lorsque la concentration plasmatique du glucose atteint environ 400 mg. pour 100 cc. et plus, la réabsorption du glucose ne s'accroît plus, aussi élevée que soit la glycémie : elle est devenue constante et ne dépasse pas en général 350 mg. pour 100 cc., valeur désignée par Smith et Shannon par le symbole Tm, et représentant la capacité maxima de réabsorption du glucose.

C'est à propos de cette substance qu'a été le plus clairement et le plus minutieusement démontrée la réalité de la limitation du pouvoir de réabsorption tubulaire ; il a été vérifié par la suite que ce phénomène était d'ordre très général et caractérisait le fonctionnement des tubes.

Chez certains sujets, le plafond de la réabsorption serait déjà atteint pour un apport glucosé glomérulaire égal à la capacité maxima de réabsorption, donc à 350 mg. pour 100 cc. et ce n'est que pour cette valeur que serait atteint le seuil du glucose et que débuterait son passage dans les urines. Donc le seuil rénal du glucose en particulier et des substances réabsorbées en général est distinct de leur capacité maxima de réabsorption sauf dans quelques cas bien particuliers. Deux

hypothèses s'affrontent pour expliquer ce fait : à l'interprétation assez complexe de Smith qui fait intervenir l'inégalité de longueur des tubes rénaux, donc l'inégalité de leur capacité glyco-récupératrice, on peut préférer celle plus simple de Hamburger qui met en jeu un processus d'inertie tubulaire : les tubes ne fonctionneraient à plein rendement que sous l'influence d'une glycémie très élevée supérieure à celle du seuil normal.

Le Tm_G apporte des renseignements de valeur ; en effet il est logique de concevoir que plus il y aura de néphrons dont les fonctions glomérulaire de filtration et tubulaire de réabsorption seront intactes (le glucose réabsorbé ne peut être apporté aux tubes que par des glomérules sains) plus la capacité maxima de réabsorption sera élevée. Ainsi, comme le fait remarquer Smith, le Tm_G ou « masse tubulaire de réabsorption » des auteurs américains permet approximativement l'appréciation du nombre de néphrons en activité et donc l'évaluation de la masse de parenchyme rénal en état de fonctionnement.

En réalité le mécanisme intime de la glycorécupération tubulaire est encore mal connu: il semble toutefois qu'il s'agisse d'un phénomène de phosphorylation ; au cours d'expériences réalisées par Rusznyak et ses collaborateurs, il a été démontré que, sous l'influence de l'hormone cortico-surrénale dont on connaît l'effet stimulant sur la phosphorylation, la capacité maxima de réabsorption augmentait considérablement (34).

De toutes les substances réabsorbées, le glucose est la seule qui le soit totalement dans les conditions physiologiques, mais l'eau dans laquelle elles sont dissoutes l'est pour 99 %. En effet, le

débit urinaire normal par minute est de 1,5 à 2 cc., alors que le volume du filtrat glomérulaire est de 130 cc. dans le même temps, c'est-à-dire environ 100 fois supérieur ; ainsi sur plus de 150 litres filtrés dans une journée par le glomérule, seuls 1,5 à 2 litres sont éliminés. Nous avons vu dans notre introduction les modalités et le siège de cette réabsorption ; nous n'y reviendrons pas. Comme celui du glucose, le mécanisme de la réabsorption aqueuse reste assez obscur ; cependant, on admet depuis les expériences de Starling et Verney, que l'hormone antidiurétique sécrétée par l'appareil diencéphalo-post-hypophysaire en règle la réabsorption active au niveau de la partie distale des tubes, suivant les besoins de l'organisme ; c'est le principe d'une nouvelle méthode d'exploration rénale qui consiste à étudier les modifications de la densité urinaire consécutives à l'injection sous-cutanée d'extraits posthypophysaires : normalement les urines doivent être de plus en plus concentrées, l'injection favorisant la réabsorption de l'eau. Nous verrons à propos de la réabsorption du ClNa que celle-ci subit aussi l'influence des cortico-stéroïdes surnommées « hormones de l'eau et du sel ».

Un corps occupe une place spéciale parmi les substances subissant la réabsorption tubulaire : c'est l'urée : il a une clearance égale à 75 cc., donc inférieure à 130 cc., et il est entièrement filtrable, donc logiquement il est réabsorbé par les tubes ; cependant comme les substances uniquement filtrées, sa clearance est indépendante de sa concentration plasmatique ; enfin, autre caractère remarquable, sa réabsorption est illimitée. A priori, il semble donc que la réabsorption de l'urée soit,

comme la filtration glomérulaire, un processus passif : cela est d'autant plus vraisemblable que l'urée est extrêmement diffusible.

Nous ne pouvons envisager ici les modalités de réabsorption d'ailleurs très discutées des autres constituants biologiques de l'urine et de certaines substances étrangères à l'organisme ; cela sortirait du cadre de notre travail ; cependant nous nous réservons d'étudier en fin de chapitre la réabsorption tubulaire du chlorure de sodium dont la mesure chez certains malades constitue l'objet principal de notre étude.

III. — Mesure de l'excrétion tubulaire (13) et (30).

Certaines substances ont une clearance nettement supérieure à 130 cc. ; ce sont celles qui sont à la fois filtrées par les glomérules et excrétées par les tubes : leur débit urinaire est ainsi augmenté de la fraction excrétée. Leurs clearances se mesurent suivant la même formule que celle adoptée pour les corps réabsorbés, à savoir :

$$C = UV/Pw$$

en effet elles se fixent plus ou moins sur les protéines du plasma et on doit en tenir compte dans le calcul de la clearance. En réalité, ce calcul présente un intérêt relatif, car il permet seulement de classer les corps étudiés dans la dernière des trois catégories : substances uniquement filtrées, substances filtrées et réabsorbées, substances filtrées et excrétées.

Pour connaître la quantité excrétée par minute, T, on emploiera l'équation suivante :

$$T = UV - FPw$$

dans laquelle T est exprimé en milligrammes par minute, UV représente le débit urinaire - minute du corps envisagé, et FPw sa quantité filtrée dans le même temps (les symboles employés ont, sauf T, la même signification que dans la mesure de la réabsorption tubulaire).

Si on fait varier la concentration plasmatique d'un corps subissant l'excrétion tubulaire, on remarque les faits suivants :

— Aux basses concentrations, la clearance est constante et a une valeur maxima ; l'excrétion tubulaire augmente proportionnellement au taux plasmatique ; c'est dans ces conditions que sera mesurée la clearance ;

— Aux taux élevés, à partir d'une certaine concentration, caractéristique de chaque corps excrété, la clearance commence à diminuer, car à ce moment l'excrétion tubulaire cesse d'augmenter pour devenir constante : la capacité tubulaire maxima d'excrétion ou Tm est atteinte ;

— Dans certains cas, la clearance commence à diminuer pour un taux plasmatique un peu inférieur à celui pour lequel le Tm est obtenu ;

— Aux très fortes concentrations, la clearance tendra vers le volume du filtrat glomérulaire, si le corps employé est entièrement filtrable, ou vers Fw, s'il ne l'est que partiellement, l'excrétion étant devenue relativement négligeable puisque de valeur fixe, alors que la filtration continue à croître avec le taux plasmatique.

Le fonctionnement tubulaire a donc bien un caractère actif : l'existence du plafond d'excrétion en fournit une nouvelle preuve.

Le calcul de la capacité maxima d'excrétion, suivant la formule précédente, permettra d'apprécier le pouvoir d'excrétion, car pour l'obtenir, les tubes, comme dans la recherche de la limite supérieure de réabsorption, sont placés dans des conditions telles qu'ils fonctionnent à plein rendement, tout au moins s'ils ne sont pas lésés. Ainsi le Tm mesurera la « masse tubulaire excrétoire », selon l'expression de H. W. Smith.

Ce pouvoir d'excrétion des tubes est considérable si l'on en juge par les clearances très élevées de substances telles que la phénol-sulfone-phtaléine, le diodrast, composé iodé organique, et l'acide para-amino-hippurique, qui ont été choisies pour l'explorer (la phénol-sulfone-phtaléine est pratiquement abandonnée en raison de sa fixation trop importante sur les protéines du plasma).

On préfère actuellement l'acide para-amino-hippurique ou P.A.H., car il se fixe encore moins que le diodrast sur les protéines du plasma et ne pénètre pas dans les globules rouges ; de plus son dosage et son maniement sont plus faciles.

Suivant qu'on voudra mesurer la clearance ou la capacité tubulaire maxima d'excrétion, on réalisera une concentration plasmatique basse ou élevée ; cette concentration dépendra naturellement de la substance employée. Dans ces conditions, les clearances de ces deux corps peuvent être considérées d'une valeur moyenne de 600 cc. avec des variations possibles de 200 cc. en plus ou en moins, celle du P.A.H. étant légèrement inférieure cepen-

dant à celle du diodrast. Les voies d'introduction sont les mêmes que pour la mesure de la filtration glomérulaire : Smith reste toujours fidèle à la perfusion intraveineuse continue ; il faut pourtant signaler qu'Hamburger et ses collaborateurs utilisant la voie buccale, ont ainsi obtenu des chiffres inférieurs à ceux trouvés par les physiologistes américains et ont remarqué à cette occasion que la clearance du P.A.H. tend à se déprimer aux très basses concentrations plasmatiques : les causes de ce phénomène demeurent du domaine de l'hypothèse et on ne sait s'il s'agit d'une loi générale applicable à tous les corps excrétés.

Connaître la clearance du diodrast ou du P.A.H. n'offre pas grand intérêt en soi ; mais le fait que celle-ci puisse permettre d'évaluer avec une approximation suffisante le flux plasmatique rénal suffit à accroître cet intérêt et à expliquer pourquoi nous avons insisté sur les modalités de la mesure de cette clearance. En effet la clearance ou coefficient d'épuration plasmatique représente le volume de plasma que le rein est capable de débarrasser complètement du corps étudié en une minute, selon la définition de Van Slyke ; si on désigne par X ce volume de plasma, la quantité du corps étudié que le rein extrait du plasma en une minute est, par définition, égale à PX ; or cette quantité se retrouve dans l'urine définitive : c'est le débit par minute de la substance envisagée, UV ; donc

$$PX = UV \quad \text{d'où} \quad X = UV/P$$

la clearance est donc égale à X, donc au volume de plasma complètement épuré du corps étudié en une minute. Ainsi que s'exprime Hamburger, dans

son livre sur les nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein, qui constitue une mise au point remarquable de la question : « Si active que soit l'excrétion tubulaire d'une substance donnée, il est bien évident que le volume de plasma par minute de cette substance (volume égal à la clearance, comme on l'a démontré) ne peut excéder le volume de plasma sanguin qui passe dans le rein en une minute (ou flux plasmatique rénal). Il s'ensuit que le flux plasmatique rénal par minute représente la limite supérieure qu'une clearance d'excrétion ne peut dépasser. Plus la clearance d'une substance approche la valeur du flux rénal plasmatique, et moins le sang qui quitte le rein contient de cette substance. Si cette clearance atteint la valeur du flux plasmatique rénal, c'est que le sang de la veine rénale est complètement débarrassé de cette substance : on dit alors que l'extraction de cette substance est totale ou encore que son coefficient d'extraction $\frac{A - V}{A}$ (A = concentration dans l'artère rénale, V = concentration dans la veine rénale) atteint l'unité. Ce dernier cas tend à être réalisé, comme on va le voir, pour quelques corps puissamment excrétés, comme le diodrast ou l'acide para-amino-hippurique, si bien que la clearance de ceux-ci pourra servir à la mesure du flux plasmatique rénal ». Pour évaluer leurs concentrations dans le sang de la veine rénale, il faut cathétériser celle-ci directement, en employant la technique préconisée par Cournand et Ranges, à propos du cœur, et modifiée par Warren, pour son application à d'autres organes, et en particulier au rein (32). On a ainsi vérifié que le coefficient d'extraction du diodrast était de 80 % environ : comme une partie du sang

de l'artère rénale rejoint la veine rénale sans irriguer les tubes urinifères, on peut admettre que la clearance du diodrast mesure bien, aux basses concentrations plasmatiques, le flux plasmatique rénal ; d'ailleurs Corcoran et Page l'ont démontré chez le chien. Toujours de la même manière, on a prouvé que le sang veineux rénal ne contenait autant dire plus de P.A.H. ; le coefficient d'extraction de celui-ci, plus élevé que celui du diodrast, est presque égal à l'unité ; aussi déterminera-t-on de préférence le flux plasmatique en utilisant le P.A.H. Il résulte de cet exposé que le flux plasmatique rénal, identique à la clearance du P.A.H., aux basses concentrations plasmatiques, est de 600 cc. environ ; en multipliant celui-ci par le rapport $\frac{\text{volume total de sang}}{\text{volume du plasma}}$ fourni par l'hématocrite, on obtiendra la valeur du flux sanguin rénal : 1.200 cc. Ainsi les tests modernes de l'exploration fonctionnelle rénale montrent qu'il passe plus d'un litre de sang par minute dans les deux reins, c'est-à-dire plus du cinquième du débit cardiaque.

La médecine actuelle est donc en possession d'épreuves permettant l'estimation fonctionnelle aussi bien qualitative que quantitative des divers segments du néphron. Grâce à elles, on peut explorer séparément et même simultanément la filtration glomérulaire, l'excrétion et la réabsorption tubulaires. Parmi ces méthodes d'exploration simultanée, nous pouvons citer, à titre d'exemple, celle de H. W. Smith, qui recherche à la fois les clearances de l'inuline et du diodrast, ou la clearance de l'inuline et le Tm du diodrast (7), celle d'Hamburger, Ryckewaert, Duizend, et Mlle Argant,

d'application plus simple (à la perfusion intraveineuse continue employée par Smith sont substituées l'injection intraveineuse unique de mannitol, et l'ingestion de para-amino-hippurate de soude) qui détermine par la mesure de la clearance du mannitol l'état de la fonction glomérulaire, tandis que la clearance du P.A.H. sert à juger de l'état de la fonction tubulaire (12). C'est à un de ces tests modernes, le test à l'hyposulfite de soude, que nous avons eu recours pour explorer nos malades : nous allons maintenant l'étudier en détail.

Le test a l'hyposulfite de soude (19), (20), (21)

C'est le plus récent des procédés d'exploration glomérulaire. Comme tous les autres, il consiste en la mesure d'une clearance : celle de l'hyposulfite de soude. Ce corps, qui possède toutes les propriétés qui ont fait déjà choisir l'inuline et le mannitol pour apprécier le fonctionnement du glomérule, présente sur ces derniers de nombreux avantages d'ordre pratique : c'est pourquoi ce test tend à être utilisé de préférence aux autres méthodes, notamment en France.

Les premières expériences qui attirèrent l'attention sur la possibilité de l'utilisation de l'hyposulfite dans la détermination du volume du filtrat glomérulaire datent seulement de 1946 ; à cette époque, Gilman, Philip et Koelle, effectuant des recherches sur les propriétés anti-toxiques de l'hyposulfite, sont surpris par la vitesse avec laquelle celui-ci est éliminé ; la créatinine étant, chez le chien, considérée comme le type de la substance exclusivement filtrée, ils pratiquent chez celui-ci

des injections intraveineuses simultanées de créatinine et d'hyposulfite, pour pouvoir comparer les clearances de ces deux corps ; elles se révèlent identiques pour des taux plasmatiques variables; il semble donc démontré que l'hyposulfite, tout au moins chez le chien, est éliminé exclusivement par le glomérule.

Pouvait-on étendre ces conclusions à l'homme ? La même année, Newman, Gilman et Philip vont permettre de répondre par l'affirmative à cette question ; la créatinine étant chez l'homme en partie excrétée par les tubes, ils choisissent comme substance étalon l'inuline ; ils injectent par voie intraveineuse et sucessivement, pour éviter la précipitation de l'inuline, 10 grammes d'inuline à 10 % en 10 minutes environ puis tout de suite après de l'hyposulfite de soude à raison de 20 centigrammes par kilo en solution à 10 % en 10 à 15 minutes ; 20 minutes après, cette période étant nécessaire à la diffusion et à la répartition uniforme des produits injectés, ils prélèvent des échantillons sanguins et urinaires à plusieurs reprises de manière à pouvoir déterminer les clearances de l'inuline et de l'hyposulfite ; pour des concentrations plasmatiques variant de 6 à 60 milligrammes d'hyposulfite pour 100 cc., et quelles que soient les variations de la diurèse, leur rapport reste toujours sensiblement égal à l'unité, que les mesures soient faites chez des sujets normaux ou atteints d'affections diverses, en particulier de néphropathie. Galan et Garcia Faez ont obtenu des résultats similaires chez les enfants. Cependant Hamburger, Duizend et Mlle Argant trouvent des chiffres un peu différents avec un rapport à 0,80 (13).

Ainsi l'hyposulfite de soude, corps de structure fixe (ce qui l'oppose à l'inuline), entièrement filtrable en raison de la taille de sa molécule et de sa non-adsorption sur les protéines plasmatiques est bien une substance exclusivement éliminée par filtration ; il en a toutes les propriétés : sa clearance est indépendante de sa concentration plasmatique et voisine sinon confondue avec celle de l'inuline.

D'autres qualités sont exigées des substances destinées à mesurer la filtration glomérulaire : il faut notamment qu'elles soient récupérées presque en totalité et rapidement dans les urines ; l'hyposulfite, injecté par voie intraveineuse, est éliminé tel quel ou transformé en sulfate par oxydation au niveau des poumons, selon la conception d'Elant ; au bout de deux ou trois heures après l'injection, moment où l'élimination est terminée, on en retrouve 80 % dans les urines sous forme d'hyposulfite en même temps qu'on constate une augmentation du taux urinaire des sulfates ; ce pourcentage qui rappelle celui du mannitol est acceptable d'autant qu'il est proportionnel à la dose d'hyposulfite injecté.

Enfin, après une injection intraveineuse d'hyposulfite, les clearances de l'inuline et du P.A.H. (Newman, Gilman, Philip) et l'élimination uréique (Guglielno, Giordanengo, Goldblatt, Dennie) demeurent constantes ; donc le fonctionnement rénal n'est pas perturbé au cours de l'épreuve.

Ainsi l'utilisation de l'hyposulfite de soude pour la mesure de la filtration glomérulaire est fondée sur de solides bases expérimentales et il semble légitime de faire confiance à ce procédé moderne

d'exploration fonctionnelle rénale au même titre qu'aux épreuves antérieures.

D'après Langeron, « on peut penser qu'un test nouveau de fonctionnement rénal ne se justifie que dans la mesure où il répond aux deux conditions suivantes :

1° Il doit tenir compte de l'état actuel de la physiologie des éliminations rénales, c'est-à-dire qu'il doit fournir une analyse séparée des fonctions glomérulo-tubulaires.

2° Il doit être de réalisation assez commode pour être utilisé couramment et sans aucune restriction » (21).

Nous allons voir que le test à l'hyposulfite de soude possède ces qualités.

En effet cette méthode, grâce aux procédés imaginés par Langeron, Paget et Nolf, permet :

— La mesure directe de la filtration glomérulaire par la clearance à l'hyposulfite de soude ;

— L'appréciation indirecte de la réabsorption de l'eau et des chlorures, à partir des résultats fournis par la clearance à l'hyposulfite que l'on complète par la détermination de la chlorurémie et de la chlorurie.

La réabsorption de l'eau se calcule à partir de la formule suivante, si l'on ramène le résultat au pourcentage de filtrat :

$$\text{Réabsorption } \% = \frac{(F-V).\ 100}{F}$$

dans laquelle F représente le volume du filtrat glomérulaire par minute et V la quantité d'urine définitive recueillie pendant le même temps (21).

On peut déterminer aussi l'index de concentra-

tion qui est le rapport U/P entre la concentration urinaire en hyposulfite, U, et la concentration plasmatique du même corps, P, au même moment ; ce rapport dépend donc étroitement de la réabsorption de l'eau : en effet plus celle-ci sera grande, plus la concentration de l'hyposulfite dans l'urine définitive sera élevée, l'hyposulfite filtré au glomérule étant éliminé en totalité. Grâce à l'index de concentration, on peut évaluer la réabsorption aqueuse d'une façon moins théorique qu'à partir de la formule ci-dessus (21).

C'est très récemment, en 1951, que l'école de Lille, avec Langeron, Paget et Lieffooghe ont exposé, dans les « Annales de biologie clinique », leurs recherches sur la réabsorption tubulaire des chlorures, en particulier du chlorure de sodium. De l'aveu même d'Hamburger, les travaux consacrés à cette « question d'intérêt primordial mais fort complexe » n'ont abouti qu'à des « conclusions incertaines et assez contradictoires » (13). Le chlorure de sodium, ne se fixant pas sur les protéines du plasma, est filtré entièrement au niveau du glomérule. Réglant la répartition de l'eau dans l'organisme et limitant son élimination, le ClNa et surtout l'ion Na sont indispensables au maintien de l'équilibre du milieu intérieur ; il est donc normal que ce soit, comme le glucose, une substance à seuil ; celui-ci se situe entre 5,60 et 5,80 pour 1.000 ; d'ailleurs il semble varier notamment sous l'influence de taux plasmatiques anormaux comme l'ont montré Smith, Ollayas et Winckler. C'est, on le sait, la réabsorption active du chlorure de sodium au niveau de la partie proximale du tube qui entraîne par déséquilibre osmotique la réabsorption passive « obligatoire » de l'eau, selon

l'expression de Smith. Cette réabsorption du sel et de l'eau est sous la dépendance des hormones cortico-surrénales : en effet on a constaté qu'au cours de l'insuffisance surrénale chez l'homme ou après cortico-surrénalectomie chez l'animal s'observait une fuite exagérée du chlorure de sodium avec hyponatrémie et hypochlorémie et polyurie qui sont corrigées par l'administration de corticostéroïdes. Pour les auteurs modernes, les hormones cortico-surrénales et en particulier les minéralo-cortocoïdes sont devenues sans conteste les « hormones de l'eau et du sel ». Enfin indirectement il semble que ces hormones pourraient influencer le métabolisme de l'eau en modifiant le taux du principe anti-diurétique qui règle la réabsorption aqueuse active. Les traitements par la cortisone et l'A.C.T.H. vont peut-être contribuer à préciser toutes ces notions qui sont souvent encore du domaine de l'hypothèse. Le chlorure de sodium, filtré et réabsorbé partiellement ou totalement n'est pas sécrété par les tubes, tout au moins dans les conditions normales : sa clearance très basse le prouve aisément (15).

On dispose actuellement de plusieurs procédés pour explorer l'excrétion du chlorure de sodium : on peut se contenter en pratique médicale courante d'un simple dosage des chlorures dans l'urine, mais pour pénétrer plus intimement le fonctionnement rénal, on recherchera la clearance du NaCl et surtout on déterminera sa réabsorption tubulaire, grâce à la technique mise au point par Langeron, Paget et Liefooghe (23).

Voici le principe de cette mesure : la quantité de sel réabsorbée par les tubes en une minute est égale à la différence entre la quantité de sel filtrée

par le glomérule et la quantité excrétée dans l'urine définitive pendant le même temps ; si on appelle F.NaCl la quantité de sel filtrée, E.NaCl la quantité de sel excrétée, R.NaCl la quantité réabsorbée, F le taux de filtration globérulaire, S la chlorurémie plasmatique, d la diurèse/minute, U la chlorurie, on aura, si on exprime la réabsorption du NaCl pour plus de commodité en pourcentage de filtrat :

$$\text{R.NaCl } \% = \frac{\text{F.NaCl} - \text{E.NaCl}}{\text{F.NaCl}} .100$$

$$\text{d'où} \quad \text{R.NaCl } \% = \left(1 - \frac{\text{E.NaCl}}{\text{F.NaCl}}\right).100 ;$$

comme F.NaCl = F.S et E.NaCl = d.U, on aura :

$$\text{R.NaCl } \% = \left(1 - \frac{\text{d.U}}{\text{S}} \cdot \frac{1}{\text{F}}\right) .100$$

$$\text{ou} \quad = \left(1 - \frac{\text{clearance NaCl}}{\text{F}}\right) .100 ;$$

si on appelle A le rapport $\frac{\text{F}}{\text{clearance NaCl}}$, la formule ci-dessus devient :

$$\text{R.NaCl } \% = 100 \left(1 - \frac{1}{\text{A}}\right)$$

c'est de cette relation que nous nous servirons pour calculer la réabsorption du chlorure de sodium chez nos malades.

On pourra reprocher à cette méthode de doser le chlore et non le ClNa dans le sang et dans les urines, mais en réalité presque tout le chlore s'y trouve sous forme de ClNa et en définitive c'est bien la réabsorption du chlorure de sodium que l'on détermine ainsi (23).

Donc aucune critique théorique sérieuse ne peut être retenue contre l'emploi du test à l'hyposulfite de soude qui présente toutes les garanties données par l'inuline et le mannitol. Enfin, comme nous allons le voir, cette épreuve est de réalisation pratique relativement aisée, ce qui n'est pas toujours le cas pour les autres procédés.

Facile à se procurer à un prix abordable, l'hyposulfite de soude n'est pas toxique. Son utilisation thérapeutique très variée et assez ancienne le prouve amplement. Cependant cette notion a été encore confirmée par des données expérimentales : Polli, injectant de l'hyposulfite à fortes doses chez le chien et chez l'homme, ne constate aucune manifestation d'intolérance ; Goldblatt et Dennie, après injection de 0,20 à 1,50 gramme par kilo chez des chiens, ne notent aucune variation de l'azote uréique, de l'azote total non protidique et de la réserve alcaline, mais remarquent une augmentation modérée des chlorures et une légère diminution de la glycémie ; chez l'homme, Litwins, Boyd et Greenwald, examinant des échantillons de sang prélevés avant et après l'injection intraveineuse de quantités élevées variables d'hyposulfite, observent que la formule et numération sanguine, les temps de coagulation, de saignement, de prothrombine et la vitesse de sédimentation demeurent inchangés, de même que la calcémie, le taux de cholestérol, du fibrinogène (les auteurs avaient vérifié avant leur expérience que les doses considérables employées (jusqu'à 50 cc. à 30 %) ne déterminaient pas d'hémolyse) (21).

Non toxique, l'hyposulfite de soude est en général bien toléré par l'organisme. C'est l'utilisation de solutions trop concentrées poussées plus ou

moins rapidement qui est à l'origine de certains incidents sans gravité : saveur salée désagréable, sensation de chaleur diffuse, nausées, vomissements ; la dose totale injectée ne semble jouer qu'un rôle secondaire, car des quantités importantes d'hyposulfite ont pu être supportées sans manifestation d'intolérance à condition d'employer des solutions diluées que l'on injectera lentement. Nous avons pris ces précautions chez nos malades : ils n'ont présenté que quelques malaises légers, nausées et vertiges contemporains de l'injection et se calmant souvent avant la fin de celle-ci. Les accidents sérieux voire même graves, frissons, poussées thermiques, imputés à l'hyposulfite de soude, sont vraisemblablement, d'après Langeron, dus à des substances pyrogènes : ils manquent donc de spécificité et ne doivent en aucune façon jeter le discrédit sur une épreuve par ailleurs satisfaisante d'autant plus que ces manifestations sont actuellement exceptionnelles et peuvent être évitées par l'emploi de produits très purs.

La technique de l'épreuve est calquée sur celle de tous les tests d'exploration fonctionnelle rénale moderne, et si elle ne peut être utilisée en pratique médicale courante et nécessite le plus souvent l'hospitalisation, en raison de la multiplicité des manipulations nécessaires, cependant sa réalisation n'offre pas de difficultés particulières. Elle diffère quelque peu suivant les auteurs.

Voici celle que nous avons appliquée de manière à pouvoir déterminer en même temps que la filtration glomérulaire la réabsorption tubulaire du chlorure de sodium :

— Le malade est à jeun et reste couché pendant toute l'épreuve ;

— Nous nous basons sur le poids du sujet pour préparer la solution à injecter (dans le cas particulier des malades que nous avons étudiés, il nous a fallu tenir compte de l'ascite lorsqu'elle existait et nous comporter comme si le sujet pesait environ 5 kilos de moins) : il s'agit d'une solution à 20 % d'hyposulfite de soude à raison de 1 cc. par kilo de poids, auquel on ajoute du sérum physiologique dans les mêmes proportions ; on obtient le plus souvent 100 à 150 cc. d'une solution à 10 %, pourcentage raisonnable déjà employé par Langeron et ses collaborateurs ; cette solution est tiédie au bain-marie ;

— Nous faisons ingérer à notre malade 100 cc. d'eau environ, de manière à favoriser la diurèse surtout s'il existe un certain degré d'oligurie ;

— 15 à 20 minutes après, évacuation de la vessie;

— aussitôt après, prélèvement de sang pour la détermination de la chlorurémie dans le sérum, du « blanc » plasmatique, c'est-à-dire de la concentration en hyposulfite du plasma (le sang est recueilli sur oxalate pour cette dernière opération) ;

— L'heure 0, qui marque le début de la première période de la clearance est notée au moment où l'on commence l'injection intraveineuse d'hyposulfite, qui est faite à l'aide d'une seringue ordinaire de 60 cc., s'adaptant à un tube de caoutchouc muni d'un index de verre, matériel simple exclusivement réservé à cet usage ; cette injection est pratiquée très lentement en 10 à 15 minutes au maximum ;

— A la quarantième minute, deuxième prélèvement d'urine (l'évacuation de la vessie doit être aussi complète que possible et si le malade éprouve

de la difficulté à uriner couché, on le fera lever momentanément ou même on le sondera) et deuxième prise de sang sur oxalate ;

— Vingt minutes après, c'est-à-dire une heure après le commencement de l'injection, nouvelle évacuation complète de la vessie (on obtient n cc. en T minutes permettant le calcul de la diurèse/minute V) et troisième prise de sang sur oxalate (on notera l'heure exacte à laquelle l'urine a été recueillie et le sang prélevé les deuxième et troisième fois) (21).

Le compte rendu de cette épreuve nécessite quelques commentaires.

Pourquoi avons-nous eu recours à une injection intraveineuse unique ? L'hyposulfite de soude per os déclenche des troubles digestifs, fait intervenir des facteurs extrarénaux et surtout ne permet pas d'atteindre une concentration plasmatique et une élimination urinaire assez importantes. Les voies sous-cutanée ou intramusculaire ne rendent pas possible l'injection d'une quantité suffisante d'hyposulfite et allongent considérablement la période de diffusion. Nous avons préféré l'injection intraveineuse unique à la perfusion continue en raison de sa commodité ; étant donné les doses employées qui sont de 10 à 15 grammes on peut obtenir une concentration plasmatique de 20 à 25 milligrammes pour 100 cc. au moment du test (à ce taux, la sécrétion tubulaire de l'hyposulfite aux basses concentrations plasmatiques, mise en évidence par Lebrun, de Bruxelles (24), est négligeable) ; cette concentration passe par plusieurs stades : il y a d'abord diminution du taux plasmatique par élimination rénale et fuite dans le milieu interstitiel, puis au bout de 25 à 30 minutes après la fin de

l'injection, la diffusion est terminée et la concentration plasmatique de l'hyposulfite reflète celle de tout le territoire de distribution (c'est pourquoi la première période de la clearance est de 40 minutes), enfin celle-ci va diminuer régulièrement par excrétion rénale, mais étant donné qu'il ne s'écoule qu'une heure entre le début de l'injection et la fin du test, on peut la considérer pratiquement comme constante.

Dans la technique employée par l'école de Lille, l'heure 0 correspondait à la fin de l'injection ; mais, à ce moment, l'hyposulfite a déjà diffusé d'autant plus que l'injection a été plus lente ; c'est pourquoi il nous a semblé préférable de modifier quelque peu cette technique en faisant coïncider le début de l'épreuve avec la mise en train de l'injection.

Il faut remarquer d'autre part que l'injection intraveineuse de 100 cc. et plus d'une solution hypertonique d'hyposulfite même poussée lentement, à laquelle s'ajoute quelquefois l'ingestion préalable d'un même volume d'eau n'est pas sans susciter de légères perturbations sanguines, avec notamment hémodilution, ce qui entraîne par contre-coup des modifications du fonctionnement rénal et en particulier de la réabsorption de l'eau et du ClNa ; les chiffres obtenus sont ainsi un peu inférieurs aux valeurs normales, mais la technique employée étant toujours la même, les résultats sont comparables ; et comme dit Langeron, « lorsque nous parlerons de réabsorption normale, il faudra sous-entendre : dans les conditions de notre épreuve » (23).

Enfin, autre avantage, le dosage de l'hyposulfite

de soude et des chlorures dans le sang et dans l'urine peut être effectué par tout laboratoire normalement outillé.

A. Dosage de l'hyposulfite de soude (21) et (28)

Il se résume en définitive au dosage d'un excès d'iode par une solution d'hyposulfite de soude N/100. Nous avons employé la méthode de Langeron et de ses collaborateurs, dont l'exactitude rigoureuse a été prouvée par l'addition de quantités variables connues d'hyposulfite à des échantillons témoins de plasma et d'urine. Voici les réactifs nécessaires :

solution de IO^3K N/100 (en pratique, on utilise une solution N/25)
— $S^2O^3Na^2$ N/100
— IK à 10 %
— HCl N
— NaOH N
— tungstate de soude à 10 %
SO^4H^2 au 2/3 N
phénol-phtaléine

et les réactions mises en œuvre :

$$IO^3K + 5\,KI + 6\,HCl = 3\,I^2 + 6\,KCl + 3\,H^2O$$
$$2\,S^2O^3Na^2 + I^2 = S^4O^6Na^2 + 2\,NaI$$

a) *Dosage de l'hyposulfite dans l'urine*

On prélève dans chacun des trois verres d'urine recueillie un échantillon de 2 cc.

On neutralise en présence de phénol-phtaléine ces échantillons par addition de soude normale. On ajoute ensuite successivement, en agitant après chaque addition :

— 5 cc. d'iodate de potassium à N/25, que l'on ramène à 20 cc. à N/100 par addition de 15 cc. d'eau distillée ;

— 2 cc. d'iodure de potassium à 10 %

— et 2 cc. de HCl normal.

Normalement, à ce moment, il se produit un dégagement d'iode en excès, mais il peut arriver, et c'est ce que nous avons souvent observé chez nos malades, s'il y a une élimination très importante d'hyposulfite, que la quantité d'iodate employée soit insuffisante pour faire apparaître le dégagement d'iode ; dans ce cas, on rajoutera à la solution, vingt ou même quarante centimètres cubes d'iodate à N/100, afin de provoquer la libération de l'iode. On en tiendra compte dans les calculs qui ne seront pas faussés car l'hyposulfite a la même valence que l'iodate et il y a donc correspondance de volume à volume. On dose ensuite l'iode libéré par la solution d'hyposulfite de soude à N/100. Soit N le nombre de cc. de cette solution nécessaires pour neutraliser l'excès d'iode dans l'échantillon du troisième prélèvement; soit N' le nombre de cc. de solution d'hyposulfite nécessaire pour neutraliser l'excès d'iode dans l'échantillon du prélèvement pratiqué avant l'injection d'hyposulfite ; de toute évidence N' est plus grand que N. On déterminera le taux de l'hyposulfite dans l'urine, qui sera exprimé en milligrammes pour 100 cc. d'après la relation :

$$C = \frac{158\ (N' - N)}{V},$$

V représentant ici le volume de l'échantillon d'urine à partir duquel se fait le dosage d'hyposulfite, c'est-à-dire une valeur constante égale à 2 cc.

b) *Dosage de l'hyposulfite de soude dans le plasma.*

Après centrifugation des trois échantillons de sang prélevés sur oxalate, on prend 3 cc. de plasma dans chacun d'eux.

Pour se placer dans les mêmes conditions que pour l'urine, on procédera à la défécation des échantillons de plasma en ajoutant à chacun d'eux:

- 24 cc. d'eau distillée,
- 1,5 cc. de solution de tungstate de sodium à 10 %,
- 1,5 cc. d'acide sulfurique 2/3 N ;

on agitera entre chaque addition de réactif et on attendra quelques minutes avant de filtrer ou de centrifuger.

La technique employée ensuite est identique à celle utilisée pour le dosage dans les urines. Chacun des filtrats ou des centrifugats ainsi obtenus sera neutralisé en présence de phénolphtaléine, par addition goutte à goutte de soude normale ; puis on ajoutera à la solution ainsi obtenue, en agitant après chaque addition :

- 2 cc. d'iodate de potassium à N/100 préparés extemporanément à partir de la solution N/25,
- 1 cc. d'iodure de potassium à 10 %,
- 1 cc. d'acide chlorhydrique normal.

On dosera ensuite l'iode dégagée en excès par une solution d'hyposulfite de soude à N/100. Soit n' le nombre de cc. de cette solution nécessaire pour neutraliser l'excès d'iode dans l'échantillon de sang prélevé avant l'injection d'hyposulfite et

n la moyenne des volumes de cette même solution nécessaire pour neutraliser l'excès d'iode dans les 2e et 3e prélèvements sanguins. On pourra calculer la concentration plasmatique en hyposulfite de soude, qui sera exprimée en milligrammes pour 100 cc., par l'équation :

$$C = \frac{158\ (n' - n)}{2}$$

B) Dosage des chlorures (23)

Nous avons déterminé la chlorurémie et la chlorurie par sulfocyanoargentimétrie, selon la technique de Charpentier-Volhard, technique couramment utilisée. Contrairement à Langeron et ses collaborateurs, nous avons dosé les chlorures dans le sang prélevé avant et non après l'injection d'hyposulfite de soude. Le dosage des chlorures dans l'urine a été fait à partir du 2e prélèvement ; il nous a donc fallu, suivant le procédé des auteurs cités ci-dessus, éliminer l'hyposulfite par traitement nitrique et ébullition. Il nous semble que, pour simplifier la technique de dosage, nous serions en droit, nos malades restant strictement à jeun pendant toute l'épreuve, de doser les chlorures aussi bien dans le sang que dans les urines avant la pénétration de l'hyposulfite dans l'organisme : nous avons d'ailleurs vérifié à plusieurs reprises l'identité de la valeur des chlorures urinaires, qu'ils soient dosés avant ou après l'injection d'hyposulfite ; même en admettant que, dans certains cas cette injection ait une action sur le taux des chlorures, comme l'ont remarqué Goldblatt et Dennie, il paraît en effet préférable d'éliminer la cause supplémentaire d'erreur que constitue cette manipulation.

Théoriquement valable, de réalisation pratique relativement facile, le test à l'hyposulfite de soude s'est révélé, notamment dans les mains de Langeron, Paget, Nolf, Liefooghe, d'un grand intérêt clinique ; appliqué jusqu'ici, ainsi que tous les autres procédés modernes, à l'exploration segmentaire rénal dans les néphrites, les cardiopathies, l'hypertension et certaines affections endocriniennes, elle en a quelquefois éclairé la pathogénie, a permis de dépister précocement et de suivre l'évolution des lésions rénales, notamment au cours des néphropathies et de l'hypertension, et a même dans certains cas contribué à en orienter la thérapeutique ; nous nous proposons, dans notre ouvrage, de l'utiliser pour étudier le fonctionnement rénal dans les hépato-splénomégalies.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS DES MALADES ÉTUDIÉS

Notre étude porte sur 10 cas d'hépato-splénomégalies que nous avons observés pour la plupart dans le service de notre Maître le Professeur THIODET, d'octobre 1951 à mars 1952 ; c'est à la bienveillance du Professeur AUBRY que nous devons la 10e observation.

Ces hépato-splénomégalies se répartissent ainsi :

— six cirrhoses ascitiques avec ou sans splénomégalies, à l'origine desquelles on retrouve toujours, plus ou moins évident, un éthylisme marqué associé à d'autres facteurs cirrhogènes : paludisme, syphilis notamment ;

— un épithélioma du foie avec ascite ;

— deux splénomégalies « algériennes » isolées ;

— enfin une splénomégalie cirrhogène avec ascite d'étiologie vraisemblablement palustre.

A l'aide du test à l'hyposulfite de soude et suivant les modalités décrites dans notre première partie, nous avons déterminé chez chacun de ces malades le volume du filtrat glomérulaire, les taux de réabsorption tubulaire de l'eau et du chlorure de sodium ; chez deux d'entre eux, nous avons tenu à répéter cette exploration, soit que, au cours de leur hospitalisation, leur ascite ait

diminué d'une façon très importante, soit que, l'épanchement s'étant constitué dans le service, nous ayons voulu suivre l'évolution des perturbations fonctionnelles rénales constatées au cours d'une première épreuve.

Nous nous proposons dans ce second chapitre de rapporter les observations des malades qu'il nous a été donné d'étudier ainsi que les résultats que nous a fourni la mesure de la clearance pour chacun d'eux.

OBSERVATIONS

A. — Cirrhoses.

Observation N° 1. — L... A..., européen, âgé de 48 ans célibataire, exerçant la profession de manœuvre, entre salle Dumolard le 8 novembre 1951, avec le diagnostic de « cirrhose avec ascite ».

Les premiers jours de son hospitalisation, il est un peu obnubilé, somnolent ; aussi l'interrogatoire est-il remis à plus tard ; l'ascite serait d'apparition très récente, trois semaines environ ; auparavant le malade jouissait d'une santé excellente et ne s'est d'ailleurs alité que depuis quelques jours.

Il avoue un éthylisme marqué (environ trois litres de vin par jour) ; on ne peut préciser la durée de cette intoxication, mais des signes subjectifs d'imprégnation éthylique existent : cauchemars avec zoopsie, insomnies. Par ailleurs, les antécédents sont peu chargés : méningite (?) à l'âge de sept ans.

On se trouve en présence d'un malade prématurément vieilli, aux cheveux clairsemés, aux conjonctives subictériques, à l'état général déficient ; les membres inférieurs

sont le siège d'œdèmes mous, indolores, blancs, gardant le godet (ces œdèmes regresseront d'ailleurs rapidement par la suite). A l'examen, on est frappé par le volume de l'abdomen : la peau en est très tendue, couverte de varicosités ; l'ombilic est déplissé ; la percussion montre une matité déclive à concavité supérieure, mobile avec les mouvements du malade, qui s'accompagne d'un signe du flot ; il s'agit donc d'une volumineuse ascite libre avec circulation veineuse collatérale superficielle très nette. En raison de l'importance même de l'ascite, il est impossible de préciser le volume des organes sous-jacents et la tension pariétale est telle qu'on ne peut mettre en évidence un signe du glaçon ; la matité hépatique thoracique elle-même est, dans ces conditions difficile à apprécier.

Par ailleurs, ce malade a une langue carminée, une denture en très mauvais état et signale des hémorragies hémorroïdaires légères.

L'auscultation pulmonaire révèle au niveau des bases, des râles crépitants et il existe une matité au niveau de la base droite.

Les bruits du cœur sont normaux ; la T. A. est à 10 1/2 - 7 1/2.

Enfin, il faut signaler une oligurie importante aux alentours de 500 cc. en 24 heures avec pollakiurie nocturne.

A cette date, divers examens de laboratoire sont demandés :

— F et N : 3.200.000 G. R.
: 3.200 G. B. dont :
68 poly. neutrophiles
8 poly. éosinophiles
28 lymphocytes
4 monocytes

— Temps de saignement : 2'.

— Temps de coagulation : 15'.

— Taux de prothrombine : 62 % ; temps de Quick : 16" 3/10.

— Urée sanguine : 0,23.

— Bilirubine directe : 0,027.
indirecte : 0,007.

— Protides totaux : 92.

Cholestérol : 1,12.

— Chlorures plasmatiques : 13,26.

— Dans les urines : ni sucre, ni albumine,
urobiline, urobilinogène +++
chlorures : 7,95.

— Test d'Hanger : ++++ ; floculation :++++ ; test au thymol : 80° Verne, soit 9,4 u M. L. ; ces tests demeureront fortement positifs un mois après l'hospitalisation.

— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : +
N° 2 : +
N° 3 : +

— *Résultats de la clearance* pratiquée le 17 novembre :

U = 3 555 mg/100 cc. ; P = 51,35 mg/100 cc.
I = 69,23 ; V = 1 cc.
C = 69,23 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 98,55 %.
Réabsorption du ClNa = 99,15 %.
Clearance du ClNa = 0,59 cc./minute.

Il résulte de ces examens que le malade présente une assez sérieuse anémie avec des signes certains d'atteinte hépatique ; par ailleurs *la clearance glomérulaire est considérablement abaissée*, tandis que *les réabsorptions de l'eau et du sel, ainsi que la clearance de ce dernier sont normales ;* à noter une oligurie prononcée.

Un téléthorax révèle un épanchement pleural droit avec images congestives hilaires, péri-hilaires et basales ; le cœur, fortement refoulé par l'ascite, est étalé.

Les deux premières ponctions d'ascite, la première de 3 litres et la deuxième de 4,5 litres, ramènent un liquide clair, jaune citrin, à Rivalta négatif ; après celle-ci, on ne peut toujours pas palper le foie ou la rate qui ne semblent pas pourtant dépasser les rebords costaux d'une façon importante. Par la suite l'ascite devient hémorragique ; on cesse alors provisoirement les ponctions que l'on reprend plus d'une semaine après au rythme d'un litre tous les jours, après traitement par thrombase intramusculaire, le liquide n'étant plus hémorragique ; l'examen du liquide montre alors qu'il contient quelques hématies et leucocytes, mais pas de germes. Par ailleurs le malade reçoit

la thérapeutique habituelle : extraits hépatiques injectables, méthionine, vitaminothérapie B, C et P, auxquels on ajoute les derniers temps de la vitamine B 12 ; le malade est soumis en outre à des transfusions de plasma. Sous l'influence du traitement, on assiste à une amélioration considérable de l'état général. Mais au début du mois de décembre, les bruits du cœur deviennent très assourdis, une dyspnée très intense s'installe, tandis qu'à l'auscultation des poumons, il existe de très nombreux râles crépitants disséminés sur les deux plages pulmonaires et remontant assez haut ; la tension artérielle reste bonne : 14-8 ; sous l'influence de l'ouabaïne, de l'oxygénothérapie, d'une ponction pleurale et péritonéale décompressive, tout semble peu à peu rentrer dans l'ordre. Cependant le 18 décembre, la dyspnée réapparaît, le malade devient somnolent puis comateux : malgré une paracentèse pratiquée d'urgence et l'injection d'analeptiques cardio-vasculaires, le malade meurt le lendemain en plein coma hépatique. En résumé il s'agit donc d'une *cirrhose alcoolique avec volumineuse ascite et épanchement pleural droit, chez laquelle nous avons trouvé une diminution de la clearance glomérulaire et une réabsorption de l'eau et du sel normale.*

Observation N° 2. — H... A..., indigène de 35 ans, cheminot, est admis salle Dumolard, le 4 décembre 1951, pour « hépato-splénomégalie avec ascite ».

Il semble, d'après les dires du malade, que sa splénomégalie remonte à plusieurs années et serait antérieure à son ascite, qui n'est apparue qu'en 1948 et s'est constituée en l'espace de deux mois ; à cette époque, le malade subit un traitement antipalustre, et, après un séjour assez court à l'hôpital Parnet, son ascite aurait complètement disparu. Mais depuis un mois celle-ci s'est reformée progressivement et le malade a présenté il y a trois semaines une hématémèse abondante qui a été suivie d'un ictère avec asthénie considérable persistant à l'heure actuelle.

L'interrogatoire permet de mettre en évidence des antécédents probablement palustres remontant à cinq ans environ ; le malade a fait plusieurs séjours en France de 1919 à 1939, pendant lesquels il s'est livré à une consommation excessive d'alcool ; depuis il ne boirait qu'acciden-

tellement et relativement peu ; à signaler un tabagisme assez marqué.

Ce malade au teint nettement subictèrique, à l'haleine acide, à la langue saburrale, aux membres inférieurs œdematiés, frappe l'attention par l'aspect de son abdomen très augmenté de volume, étalé en ventre de batracien et dont l'ombilic est déplissé ; il existe dans la région épigastrique et dans l'hypochondre gauche une cicatrice grossièrement horizontale consécutive à un prélèvement cutané pour greffe ; la palpation donne une sensation de flot, mais la percussion ne donne pas la matité classique : il semble que des zones de matité alternent avec des zones de sonorité et l'ascite ne se mobilise pas avec les mouvements du malade. Il existe un signe du glaçon au niveau de la rate ; celle-ci est très augmentée de volume, dure, indolore ; la tension modérée de l'abdomen permet avant toute paracentèse d'en délimiter les contours ; elle descend verticalement jusqu'à l'ombilic, tandis qu'horizontalement son bord se trouve à environ six travers de doigt de la ligne médiane ; de plus elle donne le contact lombaire. Le foie n'est perceptible qu'au niveau de l'épigastre à la palpation profonde ; son rebord, lisse, tranchant, dur, indolore, dépasse de trois travers de doigt l'appendice xyphoïde ; la matité hépatique remonte jusqu'au septième espace intercostal. Par ailleurs le reste de l'examen est pratiquement négatif :

— du point de vue cardio-vasculaire, les bruits sont normaux ; la T. A. est à 11,8 ; le pouls est à 96, bien que le malade soit apyrétique :

— il existe une oligurie assez prononcée ;

— les réflexes rotuliens sont exagérés.

Nous demandons un certain nombre d'examens de laboratoire :

— F et N : 3.140.000 G. R. avec 70 % d'hémoglobine.
6.000 G. B.
Temps de saignement, de coagulation normaux ; signe du lacet négatif.

— Urée sanguine : 0,39.

— Bilirubine directe : 0,008.
indirecte : 0,002.

— Protides totaux : 79 ; rapport s/g = 1,82.

— B.-W. : —.

— Cholestérol : 1,18.

— Chlorures plasmatiques : 6,02.

— Dans les urines : ni sucre, ni albumine, ni urobiline ; taux d'élimination des chlorures normal ; nombreux leucocytes, cellules granuleuses et pavimenteuses, cellules en raquette de la vessie, absence de cylindres, absence de germes.

— Test d'Hanger : ++++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 46° Verne, soit environ 5 u M. L.

— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : —.
N° 2 : +.
N° 3 : +.

— L'épreuve de l'eau a montré un retard de l'élimination aqueuse avec un manque de souplesse rénale (pari-densité haute).

— *Résultats de la clearance* pratiquée le 8 décembre :

U = 1.643,2 mg/100 cc. ; P = 118,5 mg/ 100 cc.
I = 13,86 ; V = 1,5 cc.
C = 20,79 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 92,82 %.
Réabsorption du ClNa = 86,01 %.
Clearance du ClNa = 2,91 cc./minute.

Ses examens ont révélé une anémie importante avec une atteinte fonctionnelle hépatique sévère ; par ailleurs *la clearance glomérulaire est très faible ; la réabsorption de l'eau est nettement abaissée et celle du sel l'est plus encore ;* à signaler *une clearance du sel notablement élevée.*

Le téléthorax montre que le cul-de-sac droit est comblé par un petit épanchement pleural.

Une paracentèse exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux, à Rivalta négatif, peu albumineux. Le malade n'est ponctionné qu'à intervalles assez éloignés sur sa demande, l'ascite se reproduisant relativement lentement.

Un traitement à base de méthionine et de vitamines B, C, P est institué ; on y adjoint plus tard des transfusions de plasma mais celles-ci sont souvent mal supportées et les injections ne peuvent être régulières.

Un mois à un mois et demi après son entrée, on observe un changement dans l'état du malade qui pâlit et se dit fatigué ; des formules et numérations sanguines successives montrent que le nombre des hématies est stationnaire, mais que le taux de l'hémoglobine baisse progressivement pour atteindre début mars 50 % ; l'hyperleucocytose d'abord constatée disparaît sous l'influence de la pénicilline, mais est remplacée par de la leucopénie avec éosinophilie (un examen parasitologique des selles a été négatif). Le liquide d'ascite étant devenu hémorragique, on y recherche en vain des cellules néoplasiques, suivant la méthode de Papanicolaou. Le traitement antianémique entrepris (extraits hépatiques injectables, puis vitamine B 12-cobalt per os) n'apportant aucune amélioration, on met le malade à la vitamine B 12 injectable et au protoxalate de fer. Cette thérapeutique est associée, après abandon de la plasmathérapie, à l'autoascitothérapie : la première injection est suivie de choc, mais l'ascite étant redevenue très claire (elle ne contient que de rares leucocytes, quelques hématies, des cellules péritonéales desquamées, pas de germes), les suivantes sont très bien supportées. Enfin le malade est mis au régime sans sel.

Un nouvel examen clinique fait début Mars a permis de constater une augmentation de volume considérable du foie qui est sensible à la palpation ; son bord inférieur dépasse l'appendice xyphoïde de quatre travers de doigt, mais alors qu'il n'était pas perceptible début décembre au niveau de l'hypocondre droit, on peut actuellement le suivre dans la partie interne de cette région où il déborde le rebord costal de deux travers de doigt. Les diverses épreuves d'exploration hépatique conservent les mêmes résultats et révèlent toujours une atteinte sévère de la fonction hépatique (à signaler pourtant une légère amélioration de la quinine Tanret). Un nouveau téléthorax montre la disparition de l'épanchement pleural droit.

En résumé, il s'agit d'une *hépato-splénomégalie avec ascite et anémie hypochrome chez un ancien éthylique, paludéen probable,* chez lequel nous avons trouvé *une diminution importante de la clearance glomérulaire, des réabsorptions de l'eau et du sel.*

Observation N° 3. — H... S..., indigène âgé de 49 ans, aide-maçon, est admis le 27 décembre 1951, salle Dumolard, pour « ascite ».

Ce malade qui avoue facilement une intoxication éthylique marquée et prolongée et qui présente depuis quelques temps des signes certains d'imprégnation (tremblement important des extrémités, cauchemars, insomnies) a déjà été hospitalisé il y a dix ans pour ascite avec hématémèse ; celle-ci avait rapidement régressé et depuis sa santé était bonne bien qu'il ait continué à boire. Il y a deux mois, le malade contracte une fièvre typhoïde pour laquelle il entre à l'hôpital d'El Kettar ; c'est lors de sa convalescence qu'il a vu de nouveau son abdomen augmenter de volume, en même temps que des œdèmes cutanés réapparaissaient. Par ailleurs il n'y a rien à retenir dans ses antécédents ; il est marié et père de quatre enfants vivants et bien portants.

Il s'agit d'un sujet amaigri, aux pommettes recouvertes de varicosités, aux membres inférieurs œdématiés. L'examen clinique révèle un abdomen très tendu, à l'ombilic déplissé, et dont la peau est sillonnée par une circulation veineuse collatérale importante ; la percussion met en évidence la classique matité déclive à concavité supérieure, mobile avec les mouvements du malade ; la tension abdominale est telle qu'on ne peut juger du volume des organes sous-jacents. Cette ascite s'accompagne d'un volumineux œdème des bourses et des membres inférieurs, œdème mou, gardant le godet qui a rapidement régressé ; par ailleurs il existe des hémorroïdes et une oligurie aux alentours de 500 cc. par 24 heures.

Le reste de l'examen est pratiquement normal ; cependant il faut signaler, malgré une apyrexie complète, une tachycardie à 100 avec une T. A. à 14,5-9,5 ; de plus à l'auscultation des poumons, on note une matité de la base gauche, avec ronchus disséminés sur l'ensemble des plages pulmonaires, et râles sous-crépitants au niveau des bases ; enfin, les reflexes sont, au niveau des membres inférieurs, nettement exagérés.

Les examens de laboratoire demandés durant le mois suivant l'entrée du malade, ont donné les résultats suivants :

— F et N : 4.700.000 G. R. avec 85 % d'hémoglobine ;

6.800 G. B., dont :
70 polynucléaires neutrophiles
1 polynucléaire éosinophile
23 lymphocytes
6 monocytes.

— Temps de coagulation, de saignement normaux ; signe du lacet négatif.

— Urée : 0,23 dans le sang.

— Bilirubine directe : 0,010.
indirecte : 0,002.

— Protides totaux : 64 ; rapport s/g : 43,5/20,5, soit 2,12.

— B.-W. : —:

— Cholestérol : 1,40.

— Chlorures plasmatiques : 7,02.

— Dans les urines hautes en couleur, ni sucre, ni albumine, mais présence de pigments biliaires ; chlorures abaissés : 4,80, puis normal ; ni élément, ni germe.

— Test d'Hanger : ++++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 40° Verne, soit environ 5 u M.L.

— *Résultats de la clearance* pratiquée le 15 janvier :
U = 979,6 mg/100 cc. ; P = 86,9 mg/100 cc.
I = 11,27 ; V = 1,66 cc.
C = 18,70 cc/minute.
Réabsorption de l'eau : 91,09 %.
Réabsorption du ClNa = 87,04 %.
Clearance du ClNa = 2,42 cc./minute.

Il existe donc une perturbation marquée des épreuves fonctionnelles hépatiques ; de plus *la clearance glomérulaire est très faible ; les réabsorptions de l'eau et surtout celle du sel sont considérablement abaissées tandis que la clearance du sel est augmentée.*

Une paracentèse exploratrice ramène un liquide peu albumineux, dans lequel le Rivalta est négatif ; ce transsudat contient de nombreux leucocytes, quelques hématies, de nombreuses cellules péritonéales, pas de germes ; une ponction pleurale de la base gauche prouve l'existence d'une réaction liquidienne à ce niveau ; le téléthorax confirme cette donnée en montrant des culs-de-sac comblés auxquels s'ajoutent des images congestives ; les cou-

poles diaphragmatiques sont refoulées ainsi que le cœur par l'épanchement péritonéal.

La clearance une fois faite, le malade reçoit un traitement par voie parentérale : méthionine, extraits hépatiques, vitamines, plasma (celui-ci est supprimé au bout de deux transfusions car il déterminait des chocs). Le malade accuse un mieux-être général. Jusqu'à la fin février, on ponctionne l'ascite rarement, lorsque le malade se plaint d'essoufflement, de digestions rendues difficiles par l'abondance de son épanchement ; à cette date, on évacue quinze litres en deux fois puis on met le sujet au régime des petites ponctions répétées selon la méthode de Caroli : deux litres tous les jours puis tous les deux ou trois jours ; on y associe le régime déchloruré pendant quelque temps.

On peut alors assez vite apprécier le volume du foie ; son bord inférieur, tranchant, dur, lisse, indolore, dépasse l'appendice xyphoïde de deux ou trois travers de doigt ; on le sent aussi dans la moitié interne de l'hypochondre droit ; la percussion montre que sa limite supérieure remonte jusqu'au sixième espace intercostal ; la rate n'est pas perceptible.

Au moyen des ponctions répétées, on soustrait ainsi à l'organisme vingt-cinq litres en deux semaines ; l'abdomen est presque de volume normal dans les régions epigastrique et péri-ombilicales mais il y a encore du liquide qui s'accumule dans les flancs et la région sous-ombilicale ; cependant l'ascite ne se reforme plus que très lentement. Un nouveau téléthorax demandé début mars objective la diminution considérable de la tension abdominale : le cœur a repris une forme habituelle tandis que les coupoles diaphragmatiques se sont abaissées ; l'épanchement pleural droit persiste. La T. A. est très basse : elle est à 8 1/2-5 1/2. A cette amélioration clinique correspond une amélioration biologique : test d'Hanger : ++++ mais floculation : néant, test au thymol : 8° Verne, soit environ 1 u M. L. ; pourtant on note une diminution du cholestérol qui qui est égal à 1,12.

Etant donnée la transformation clinique, nous nous proposions de recommencer chez ce malade le test à l'hyposulfite mais un récent examen d'urines a montré une légère albuminerie avec de très nombreux leucocytes, de rares hématies ; il n'y a pas de cylindres ; dans ces condi-

tions, nos résultats seraient faussés et nous renonçons, tout au moins provisoirement, à renouveler la mesure de la clearance.

En résumé, il s'agit d'*une cirrhose éthylique avec ascite importante, chez laquelle nous avons trouvé une très forte diminution de la clearance, et un abaissement des réabsorptions de l'eau et du sel, tandis que la clearance du sel était augmentée.*

Observation N° 4. — C... A..., indigène de 45 ans, est hospitalisé salle Dumolard le 7 janvier 1952, pour « ascite ».

Le malade a déjà subi une première hospitalisation salle Rollet en 1949 pour la même raison ; le diagnostic porté alors avait été celui d'« hépatite syphilitique » : il était en effet suivi et traité régulièrement au dispensaire Brault (novar puis bismuth, le novar étant mal toléré) depuis 1947, date à laquelle il avait été admis salle Ricord pour ulcère de jambe et où on avait découvert une sérologie fortement positive ; à sa sortie, après une cure de pénicilline d'un mois, l'ascite avait disparu ; depuis le malade n'a plus reçu de traitement anti-luétique. Par ailleurs, ce sujet qui nie tout antécédent vénérien, avoue sans difficultés un éthylisme important et prolongé (2 litres de vin et dix à douze anisettes par jour pendant vingt à vingt-cinq ans) ; éthylisme associé à du tabagisme ; il n'aurait plus bu ni fumé depuis plus de dix ans.

Il y a cinq mois, l'ascite réapparaît peu à peu mais l'abdomen a surtout augmenté de volume depuis trois mois ; le malade devient asthénique, insomique ; l'appétit est conservé, cependant les malaises qu'occasionne la tension abdominale l'obligent à restreindre son alimentation ; il existe une oligurie marquée ; enfin le malade signale un amaigrissement progressif ayant débuté il y a de nombreuses années.

Ce malade, marié, père de huit enfants dont deux morts en bas âge, au visage couvert de cicatrices de variole, au thorax et aux membres amaigris contrastant avec un abdomen volumineux, présente au niveau de la face antérieure des deux jambes des cicatrices hyperpigmentées, séquelle

d'ulcères. Ce qui frappe surtout lorsqu'on l'examine, c'est son abdomen très tendu, à l'ombilic déplissé et sur lequel se dessine une circulation veineuse collatérale nette ; la palpation donne le signe du flot ; la percussion met en évidence une matité à limite supérieure concave, remontant jusqu'à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic ; cette matité ne semble pas très mobile avec les mouvements du malade. La matité hépatique remonte jusqu'au sixième espace intercostal ; la limite inférieure du foie ne peut être repérée en raison de l'importance de l'ascite. Au niveau de l'hypochondre gauche, il existe un signe du glaçon révélateur d'une splénomégalie dont on ne peut préciser le volume. A cette ascite s'ajoute un épanchement pleural droit important.

Le reste de l'examen clinique montre des bruits du cœur normaux avec un pouls petit à 60 et une tension artérielle à 11-9,5 ; les réflexes rotuliens et achiléens sont très vifs, mais il n'existe pas à proprement parler de signes d'imprégnation éthylique.

Le laboratoire donne les renseignements suivants :

— F et N. 5.500.00 G. R.
5.600 G. B. dont : 57 poly. neutro
0 poly éosino
40 lympho
3 mono.

— Temps de coagulation, de saignement normaux ; signe du lacet positif.

— Urée sanguine : 0,42.

— Bilirubine directe : 0,006.
indirecte : 0,004.

— Protides totaux : 66 ; rapport s/g 41/25, soit 1,64.

— B.-W. : ++ ; Khan : + : Kline : +.

— Cholestérol : 1,61.

— Chlorures plasmatiques : 7,25.

— Dans les urines : ni sucre, ni albumine ; urobiline, urobilinogène : + ; taux d'élimination des chlorures normal.

— Test d'Hanger : ++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 67° Verne, soit 8 u M.L.

— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : +.
N° 2 : +.
N° 3 : +.

— L'épreuve de l'eau a montré un retard de l'élimination aqueuse avec un manque de souplesse rénale (paridensité haute).

— *Résultats de la Clearance* pratiquée le 15 janvier :

U = 560,9 mg/100 cc. : P = 11,06 mg/100 cc.
I = 50,71 ; V = 1,70 cc.
C = 86,21 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 98,02 %.
Réabsorption du ClNa = 97,46 %.
Clearance du ClNa = 2,19 cc./minute.

Il y a donc une atteinte évidente de la fonction hépatique ; de plus on note *une diminution de la filtration mais moins marquée que dans les cas précédents ; la réabsorption de l'eau est normale tandis que celle du sel est un peu abaissée* (*la clearance de celui-ci est augmentée*).

Une ponction exploratrice pleurale et péritonéale ramène un liquide citrin qui a les caractères d'un transsudat ; l'examen cyto-bactériologique du liquide d'ascite montre qu'il contient de nombreux leucocytes, de rares hématies, quelques cellules péritonéales, pas de germes.

Dès que le test à l'hyposulfite de soude a été réalisé, le malade est mis au traitement habituel, à savoir : méthionine, extraits hépatiques, protéolysats, plasma, vitamines B, C et P.

On ne fait qu'une paracentèse évacuatrice de plusieurs litres ; en effet, par la suite, l'ascite régresse spontanément peu à peu, en même temps que le poids du malade passe de 62 à 57 kilogs. A ce moment, on peut facilement palper le foie et la rate : celle-ci dure, indolore, descend presque jusqu'à l'ombilic ; le foie est senti au niveau de l'épigastre où il dépasse l'appendice xyphoïde et le rebord costal droit de deux à trois travers de doigt.

Environ deux mois après son hospitalisation, le télé-thorax est pratiquement normal : l'épanchement pleural, signalé plus haut, a totalement disparu ; le diaphragme a repris sa situation habituelle ; du point de vue biologique, on note quelques changements depuis le début janvier : le rapport s/g est inversé et égal à 0,53 ; le cholestérol est abaissé (1,28) ; par contre l'épreuve de la quinine Tanret

s'est amélioré : les échantillons 1 et 3 sont négatifs ; il n'y a ni urobilinogène, ni urobiline dans les urines ; enfin, une nouvelle formule et numération révèle une anémie à 3.180.000 G. R. et 5.200 G. B. avec 60 % d'hémoglobine (un examen parasitologique des selles revient négatif malgré une éosinophilie sanguine à vrai dire peu élevée).

Le malade se sent bien et envisage de sortir ; cependant, étant donné son anémie, nous l'engageons à rester encore quelque temps et commençons un traitement par la vitamine B 12 injectable.

En raison de la régression considérable de l'ascite, une deuxième mesure de la clearance glomérulaire est entreprise, le 27 mars, environ deux mois et demi après la première, et donne les résultats suivants :

U = 845,3 mg/100 cc. ; P = 106,65 mg/100 cc.
I = 7,92 ; V = 2,50 cc.
C = 19,81 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 87,38 %.
Réabsorption du ClNa = 81,82 %.
Clearance du ClNa = 3,60 cc./minute.

Si nous comparons ces chiffres à ceux obtenus alors que le malade présentait une volumineuse ascite, nous constatons une *véritable chute de la filtration ainsi que des réabsorptions de l'eau et du sel et une augmentation de la clearance du sel dont la valeur était déjà assez élevée lors de la précédente exploration.* (Il faut noter une diurèse un peu exagérée).

En résumé, il s'agit d'une *cirrhose du foie avec splénomégalie, ascite et épanchement pleural droit, chez un indigène de 45 ans, dont la sérologie est positive, et dans les antécédents duquel on retrouve un éthylisme important et prolongé mais ancien ; alors qu'il présentait une ascite, le test à l'hyposulfite avait montré une diminution relativement peu marquée de la filtration et de la réabsorption du sel tandis que la réabsorption de l'eau était normale et la clearance du sel augmentée ; il ne reste actuellement qu'une lame liquidienne péritonéale : notre méthode d'exploration rénale nous permet de constater que la filtration et les réabsorptions de l'eau et du sel sont devenues très faibles alors que la clearance du sel est encore plus forte que précédemment.*

Observation N° 5. — T... R..., indigène de 28 ans, boulanger, entre salle Dumolard, le 22 février 1952, pour « hématémèse ».

Depuis six mois environ, le malade se plaint après les repas de sensation de pesanteur s'accompagnant de ballonnement d'abord localisé à l'épigastre puis à tout l'abdomen ; bientôt apparaît de l'anorexie, de l'asthénie ; le malade inquiet se fait hospitaliser en chirurgie : les radiographies de l'appareil digestif ne révélant aucune lésion, il reprend son travail.

Il y a quelques jours, il a présenté une hématémèse brutale assez abondante si l'on en croit le malade ; les jours suivants, chaque prise alimentaire est suivie d'une nouvelle hématémèse de petite quantité ; enfin apparaît du moelena, ce qui signe l'origine digestive des hémorragies.

Le malade, marié, père de deux enfants, n'a pour tout antécédent qu'une blennorragie qui aurait été traitée sérieusement ; il a subi en outre, en mai 1951, une appendicectomie. Bien que le malade dise ne boire qu'un litre et demi de vin par jour, il semble qu'on soit en droit de suspecter un éthylisme beaucoup plus important, étant donné son métier.

A son entrée il s'agit d'un sujet asthénié aux téguments très pâles, aux conjonctives et aux ongles décolorés. Sillonné d'un léger lacis de circulation collatérale, l'abdomen est tendu, ballonné, hypersonore ; la percussion permet déjà de mettre en évidence une matité déclive dans les flancs ; le ballonnement abdominal rend difficile la palpation du bord inférieur du foie qui semble cependant dépasser d'environ trois travers de doigt le rebord costal ; la matité hépatique remonte jusqu'au septième espace intercostal ; la rate n'est ni palpable, ni percutable. Par ailleurs l'examen clinique est pratiquement négatif : les muqueuses sont décolorées, la langue saburrale ; les bruits du cœur sont réguliers, le pouls est rapide, à 104 ; la T. A. est à 11-5.

On voit, dans les jours qui suivent l'hospitalisation, se constituer une ascite importante. Une paracentèse pratiquée huit jours après son entrée ramène un liquide séro-fibrineux très pâle à type de transsudat contenant 3 grammes d'albumine par litre, de nombreux leucocytes, quelques

hématies, de nombreuses cellules péritonéales, pas de germes.

Les examens de laboratoire, dont certains ont été répétés à une semaine d'intervalle pour suivre l'évolution biologique au cours de l'installation de l'ascite, vont confirmer l'anémie, objectiver l'atteinte hépatique qui est cependant encore légère, mais existe et augmente de jour en jour. En voici les résultats :

— F et N : 2.220.000 G. R. avec 32 % d'hémoglobine.
15.600 G. B. dont :
12 métamyélocytes neutrophiles
57 polynucléaires neutrophiles
11 polynucléaires éosinophiles
21 lymphocytes
9 monocytes.

A signaler de l'anysocytose, de la poïkilocytose et la présence de cellules de Turk.

— Temps de coagulation et de saignement normaux ; signe du lacet négatif.

— Urée sanguine : 0,30.

— Bilirubine directe : 0,007, puis 0,010.
indirecte : 0,001, puis 0,002.

— Protides totaux : 63, rapport s/g : 1,03 (32/31).

— B.-W. : —.

— Cholestérol : 1,40.

— Chlorures plasmatiques : 6,43.

— Dans les urines : ni sucre, ni albumine ; urobiline, urobilinogène : + ; taux d'élimination des chlorures abaissé ; élimination abondante de phosphates ; ni éléments, ni germes.

— Test d'Hanger : néant ; floculation : néant ; test au thymol : 10° Verne, soit 1,2 u M. L.

— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : +, puis : +.
N° 2 : +, puis : +.
N° 3 : —, puis : +.

— L'épreuve de l'eau a montré un léger retard de l'élimination aqueuse avec oligurie orthostatique relative.

— Examen des selles : absence de parasites.

— *Résultats de la clearance* pratiquée le 3 mars :
U = 1090 . 2 mg/100 cc. ; P = 27,65 mg/100 cc.
I = 39,42 ; V = 1,05 cc.

C = 41.39 cc. minute.
Réabsorption de l'eau = 97,45 %.
Réabsorption du ClNa = 96,87 %.
Slearance du ClNa — 1,29 cc./minute.

Il y a donc une anémie hypochrome sérieuse, avec hyperleucocytose et présence d'éléments anormaux de la série blanche dans le sang ; par ailleurs, à signaler une atteinte hépatique légère avec hyposérinémie ; de plus *la filtration est considérablement diminuée ainsi que la réabsorption du sel ; la réabsorption de l'eau l'est relativement peu ; la clearance du sel est normale.*

Un examen baryté de l'œsophage a montré l'existence de varices œsophagiennes. Le téléthorax, pratiquement normal, révèle des images congestives avec surélévation des coupoles diaphragmatiques.

Dès son entrée, le malade reçoit le traitement hépato-protecteur classique : extraits hépatiques, vitamines B et C injectables ; méthionine et protéolysats per os.

Un mois après son hospitalisation, malgré plusieurs ponctions évacuatrices assez abondantes, il est toujours difficile de palper le bord inférieur du foie ; la percussion même est gênée par un tympanisme sus-ascitique persistant. A cette époque, de nouveaux examens de laboratoire sont demandés : si la bilirubine directe s'est abaissée à 0,005, le test d'Hanger est devenu positif : ++ ; le test au thymol atteint 20e Verne, au lieu de 10 à son entrée ; l'anémie s'est un peu améliorée : on compte 2.710.000 G. R. ; il n'y a plus d'hyperleucocytose ; il y a moins d'éléments anormaux de la série blanche dans le sang ; par contre, le taux d'hémoglobine est stationnaire. Afin d'obtenir une amélioration plus rapide de la formule sanguine, on met le malade à la vitamine B 12 associée au cobalt par voie buccale.

Une nouvelle clearance, pratiquée le 27 mars, donne les résultats suivants :

U = 1066,5 mg/100 cc. ; P = 31,6 mg/100 cc.
I = 33,75 ; V = 1,63 cc.
C = 55.01 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 97,03 %.
Réabsorption du ClNa = 95,46 %.
Clearance du ClNa = 2,49 cc./minute.

Ces chiffres rappellent ceux trouvés au cours de la première mesure ; on doit signaler cependant quelques différences : *la diurèse est normale alors qu'avant le malade était oligurique, ce qui suffit à expliquer l'augmentation de la filtration ; les réabsorptions de l'eau et surtout du sel ont diminué ; la clearance du sel est nettement augmentée.*

En résumé, il s'agit d'une *cirrhose ascitique du foie avec anémie d'origine vraisemblablement éthylique, chez un indigène de 28 ans, hospitalisé dans notre service pour hématémèse ; nous avons constaté chez lui, en pratiquant le test à l'hyposulfite de soude, peu après la constitution de l'ascite et un mois environ après celle-ci, une importante diminution de la filtration et de la réabsorption du sel, un abaissement moins marqué de la réabsorption aqueuse ; la comparaison des résultats fournis par les deux épreuves successives révèle une amélioration de la diurèse et une élévation de la clearance du sel initialement normale.*

Observation N° 6. — M... R..., européen de 57 ans, est admis dans le service de notre maître le Professeur Thiodet, le 6 mars 1952, pour « ictère et ascite probable ».

L'interrogatoire de ce malade qui s'observe mal n'apporte que peu de précisions sur l'évolution de l'affection ; il semble qu'elle se soit manifestée, pour la première fois, il y a deux mois et demi, par quelques vomissements dont l'un était mêlé de sang rouge ; le malade, mis alors au régime et aux médicaments cholagogues et cholérétiques, reprend très vite une vie normale ; cependant dès cette époque, il a remarqué que ses urines étaient plus foncées que d'habitude. Ce n'est que depuis un mois qu'il se sent fatigué, a perdu l'appétit alors qu'il a toujours été un gros mangeur et a quelque peu maigri. On ne peut savoir à quand exactement remonte son ictère ; enfin, étant donné sa corpulence, il n'a pu se rendre compte de l'installation de son ascite. De passage à Alger, il en profite pour aller consulter un médecin qui, suspectant une cirrhose, le fait hospitaliser.

Les antécédents pathologiques sont multiples : dysen-

terie pendant la guerre de 1914-18 et celle de 1939-40 en Tunisie ; paludisme contracté en Indochine (le malade présente depuis, de temps à autre, des accès) ; blennorragie traitée à l'âge de dix-sept ans ; éthylisme important depuis l'âge de vingt ans (le malade a été légionnaire pendant dix ans). Il est marié, père d'une fille vivante et bien portante ; deux autres seraient morts durant l'accouchement.

Ce malade obèse, pesant 123 kilogs, aux pommettes couvertes de varicosités, aux téguments infiltrés d'œdème, en particulier au niveau des membres inférieurs, présente un ictère franc apyrétique, voire même hypothermique, avec coloration jaune cutanée et muqueuse, surtout marquée au niveau de la face et des conjonctives, urines « bière brune », sans décoloration des selles, mais avec prurit localisé à l'abdomen.

L'abdomen, à la paroi très adipeuse, infiltrée d'œdème, recouverte de varicosités, sillonnée d'une circulation veineuse collatérale importante, est très volumineux ; sa percussion révèle une matité déclive à concavité supérieure remontant bien au-dessus de l'ombilic, mobile avec les mouvements du malade ; la palpation des organes sous-jacents est impossible à cause de l'ascite et de l'épais pannicule adipeux ; la matité hépatique remonte jusqu'au sixième espace intercostal.

Par ailleurs la langue est saburrale, l'haleine est aigre.

Les bruits du cœur sont réguliers, un peu claqués au niveau de la base ; le pouls est à 80 ; la T. A. est à 18-10 ; cette hypertension est ancienne.

A l'auscultation des poumons, il existe des râles congestifs au niveau des bases.

A signaler une oligurie aux alentours de 500 cc. qui s'est d'ailleurs rapidement améliorée.

Une paracentèse exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux, à Rivalta négatif, dans lequel il y a de nombreux leucocytes, de nombreuses hématies, quelques cellules péritonéales, pas de germes.

Le laboratoire apporte les renseignements suivants :

— F et N : 3.080.000 G. R. avec 52 % d'hémoglobine.
8.400 G. B. dont :
58 poly neutro
6 poly éosino
34 lympho
2 mono.

— Temps de coagulation et de saignement normaux; signe du lacet négatif.

— Urée sanguine : 0,38.

— Bilirubine directe : 0,018.
indirecte : 0,010.

— Protides totaux : 96 ; rapport s/g : 51/45 = 1,13.

— B.-W. : —.

— Cholestérol : 1,06.

— Chlorures plasmatiques : 7,12.

— Dans les urines : pas de sucre ; albuminurie légère à 0,20, qui a vite disparu ; urobiline, urobilinogène : +,++ ; taux de l'élimination de l'urée et des chlorures abaissés ; nombreux leucocytes ; pas d'hématies ; rares cellules des v. inf. ; ni cylindres, ni germes.

— Test d'Hanger : ++++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 50° Verne, soit environ 6 u M.L.

— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : —.
N° 2 : —.
N° 3 : +.

— L'épreuve de l'eau révèle une oligurie totale prononcée avec oligurie orthostatique ; à noter une paridensité basse.

— *Résultats de la clearance* pratiquée le 12 mars :

U = 955,9 mg/100 cc. ; P = 63,2 mg/100 cc.
I = 15,12 ; V = 1,45 cc.
C = 21,92 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 93,36 %.
Réabsorption du ClNa = 91,96 %
Clearance du ClNa = 1,76 cc./minute.

Il résulte donc de ces examens qu'il existe une anémie de moyenne intensité, une atteinte fonctionnelle hépatique sévère, avec diminution du rapport s/g ; par ailleurs *la clearance glomérulaire est très faible ; la réabsorption*

de l'eau est nettement abaissée et celle du sel l'est encore plus ; la clearance du sel est normale.

Le téléthorax montre des images congestives bilatérales avec culs-de-sac pleuraux flous ; le diaphragme est nettement surélevé et le cœur un peu étalé. Il n'y a pas d'images manifestes de varices œsophagiennes.

Dès son entrée le malade reçoit la thérapeutique suivante : méthionine, extraits hépatiques, vitamines B, C, P per os. Après deux ponctions évacuatrices importantes, il est toujours impossible de palper le foie.

En résumé, il s'agit d'une *cirrhose éthylique ictérigène avec ascite chez un obèse de 123 kilos, chez lequel nous avons trouvé une très forte diminution de la clearance avec abaissement des réabsorptions de l'eau et du sel.*

B. — Epithélioma du foie.

Observation N° 7. — B... Y..., indigène âgé de 49 ans, est admis salle Dumolard, le 20 novembre 1951, pour « hépatomégalie ».

Le malade ne s'est pas observé ; de plus il ne parle que l'arabe et son interrogatoire très difficile n'apporte aucun renseignement intéressant : depuis quarante jours environ, il souffre de douleurs abdominales, en particulier épigastriques, diffuses, non rythmées par les repas, sans irradiation, ne s'accompagnant de vomissements ; il semble présenter de plus des troubles du transit : selles peu abondantes mais nombreuses dont on ne peut préciser la consistance ; en réalité, l'évolution ultérieure nous permet de supposer que, dès cette époque, le malade présentait des poussées diarrhéïques sur lesquelles il n'a attiré l'attention que plus tard, au moment où son état général était déjà considérablement altéré. Quelques jours avant d'entrer à l'hôpital, il va consulter un médecin qui, constatant une hépatomégalie, demande une sérologie, qui se révèle fortement positive. L'hospitalisation est alors décidée.

En dehors d'un épisode fébrile indéterminé, pour lequel il est entré à l'hôpital de Constantine en 1944, il ne signale aucun antécédent pathologique ; en particulier il nie tout antécédent vénérien. Il faut noter une intoxication éthylique ancienne assez marquée, mais le malade ne boirait plus depuis trente ans au moins.

Il s'agit d'un homme de 49 ans, presque aveugle, présentant une calvitie quasi-totale, dont l'état général est relativement conservé à son entrée. L'examen de l'appareil digestif révèle essentiellement une hépatomégalie très dure, indolore, lisse, à bord inférieur tranchant ; celui-ci déborde au niveau de l'hypochondre droit de deux travers de doigt le rebord costal, s'étend au niveau de la région épigastrique où il descend jusqu'à la moitié de la ligne xypho-ombilicale ; on le retrouve même dans la partie interne de l'hypochondre gauche ; la matité hépatique remonte jusqu'au sixième espace intercostal. Cette hépatomégalie est au début isolée ; l'abdomen est sonore dans son ensemble, ballonné ; peut-être existe-t-il déjà une matité discrète dans les flancs (?) ; la palpation abdominale permet de sentir une corde colique gauche.

Le reste de l'examen révèle en outre :

— Une denture en mauvais état ;
— Une rate percutable mais non palpable ;
— Une adénopathie inguinale bilatérale.

Enfin l'examen des appareils pulmonaires et cardiovasculaire est négatif ; la T. A. est à 10-8.

A cette date, le laboratoire fournit les résultats suivants :

F et N : 4.420.000 G. R.
8.800 G. B., dont :

79 polynuc. neutro.
1 polynuc. éosino.
16 lymphocytes
4 monocytes.

— Urée sanguine : 0,42.
Bilirubine directe : 0,016.
indirecte : 0,002.
— Hecht : ++ ; Menicke : ++.
— Cholestérol : 2,38.
— Chlorures plasmatiques : 7,34.

— Dans les urines : ni sucre, ni albumine ; urobiline, urobilinogène : ++ ; taux des chlorures abaissé.
— Test d'Hanger : ++++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 41° Verne, soit 4,8 u M. L.
— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : +.
N° 2 : +.
N° 3 : +.
— L'épreuve de l'eau montre une polyurie nocturne, un retard de l'élimination aqueuse après ingestion d'eau : les urines émises une ou deux heures après celle-ci ont une densité paradoxalement élevée.
— *Résultats de la clearance* pratiquée le 17 décembre :
U = 916,4 mg/100 cc. ; P = 35,55 mg/ 100 c.
I = 25,77 ; V = 1,12 cc.
C = 28,86 cc/minute.
Réabsorption de l'eau : 96,12 %.
Réabsorption du ClNa : 95,40 %.
Clearance du ClNa : 1,33 cc./minute.

Il existe donc des signes biologiques évidents d'atteinte de la fonction hépatique ; de plus *la clearance glomérulaire est très abaissée ; la réabsorption tubulaire de l'eau est peu diminuée tandis que celle du sel l'est davantage* (*la clearance du sel est normale*).

Quelques jours après son entrée, on entreprend un traitement anti-luétique à base de pénicilline à doses progressives, précédé de quelques injections de cyanure.

Dès début décembre, il se produit une légère augmentation de volume de l'abdomen en même temps qu'apparaît une matité déclive mobile avec les mouvements du malade. Un transit baryté gastro-duodénal ne révèle aucune lésion organique mais montre l'existence d'une aéroiléie traduisant peut-être une irritation péritonéale. L'abdomen augmente rapidement de volume et une circulation veineuse collatérale très importante se constitue. La ponction péritonéale ramène un liquide jaune citrin à Rivalta positif, ce qui confirme les données de la clinique et de la radiographie. A partir de ce moment, le malade décline de jour en jour ; ses traits se creusent ; son abdomen tendu par l'ascite fait contraste avec son thorax et ses membres amaigris, presque squelettiques. On associe à la pénicilline, un traitement hépato-protecteur : méthionine, extraits

hépatiques, vitamines B, C et P, plasma. La rapidité de l'évolution fait penser à un processus néoplasique ; pourtant une recherche de cellules malignes dans le liquide d'ascite, selon la méthode de Papanicolaou, est infructueuse. Vers la fin du mois de décembre, le malade présente du moelena vérifié par le laboratoire ; il prétend que ce moelena durerait depuis vingt jours. Après plus d'une semaine de diarrhée incoercible s'accompagnant de crises hémorroïdaires extrêmement douloureuses, le malade meurt le 11 janvier.

L'autopsie a permis le prélèvement d'un fragment hépatique : l'examen anatomo-pathologique de cette pièce a montré qu'il s'agissait d'un « épithélioma trabéculaire et végétant » ; à l'autopsie le foie est gros et mou ; le péritoine est parsemé de granulations ; l'examen des anses intestinales n'a pas révélé d'autres lésions néoplasiques.

En résumé, il s'agit d'un *épithélioma du foie avec ascite chez un indigène de 49 ans, dont la sérologie est positive, chez lequel nous avons constaté une diminution très importante de la filtration et un abaissement du taux de l'eau et surtout du sel alors que la clearance du sel est normale.*

C. — Splénomégalies algériennes isolées.

Observation N° 8. — K... A..., malade indigène de 19 ans, porteur d'une splénomégalie, est hospitalisé salle Dumolard, le 8 octobre 1951.

Le malade très asthénié raconte que, dix jours avant son admission à l'hôpital, pris d'étourdissements, il est tombé dans la rue ; au même moment, il aurait ressenti une vive douleur dans l'hypochondre gauche avec irradiations vers l'épaule du même côté mais n'aurait pas présenté de fièvre. Dans ses antécédents, il faut retenir un épisode fébrile de type palustre ayant duré plusieurs jours et remontant à un an.

A son entrée, ce jeune homme a un mauvais état général ; il est pâle ; ses conjonctives sont décolorées

La palpation de son abdomen permet de sentir une splénomégalie isolée, volumineuse, dure, douloureuse, dépassant de six travers de doigt le rebord costal ; le foie, non palpable, semble de dimensions normales.

Par ailleurs, il existe un souffle systolique méso-cardiaque discret probablement d'origine anémique qui s'accompagne d'un certain éréthisme ; la T. A. est à 12,5-8,5.

Le reste de l'examen est pratiquement négatif ; à signaler cependant une submatité au niveau des bases pulmonaires avec légère diminution du murmure vésiculaire et quelques râles de bronchite surtout à droite ; le téléthorax est normal.

Nous n'avons pu confirmer par le laboratoire l'étiologie palustre de cette splénomégalie qui, avec l'anémie, domine la scène clinique, le malade ayant toujours été apyrétique dans le service (une recherche d'hématozoaires, pratiquée malgré tout, a été infructueuse). Par contre, la formule et numération montre une anémie à 2.700.000 G. R. avec 100 % d'hémoglobine, 3.200 G. B. dont 68 polynucléaires neutrophiles, 30 lymphocytes et 2 monocytes.

D'autres examens ont été demandés :

Bilirubine directe : 0,006.
indirecte : 0,002.

- B.-W. : —:

Chlorures plasmatiques : 7,02.

Dans les urines, ni sucre, ni albumine, ni acide biliaire ; urobiline, urobilinogène : ++ ; ni éléments, ni germes ; taux d'élimination des chlorures normal.

Protides totaux : 81,5 ; rapport s/g = 58,5/23, soit 2,54 ; il y a donc augmentation de ce rapport.

Résultats de la clearance pratiquée le 7 novembre :

U = 869 mg/100 cc. ; P = 39,5 mg/100 cc.
I 22 ; V = 3 cc.
C = 66 cc/minute.
Réabsorption de l'eau : 95,45 %.
Réabsorption du ClNa = 92,85 %.
Clearance du ClNa : 4,72 cc/minute.

Ainsi, chez ce sujet anémique, porteur d'une splénomégalie, *la clearance glomérulaire est égale à la moitié de sa valeur normale ; les réabsorptions de l'eau et surtout*

du sel sont diminuées ; la clearance du sel est égale à plus de trois fois sa valeur normale.

Une radiographie sans préparation de la région splénique montre un abaissement de l'angle colique gauche qui est refoulé par le pôle inférieur de la rate.

On entreprend un traitement anti-palustre et anti-anémique : quinine et protoxalate de fer per os, puis extraits hépatiques injectables. Sous l'influence de la thérapeutique, l'état général se transforme rapidement : le malade prend huit kilogs pendant les deux mois de son hospitalisation ; l'anémie régresse progressivement et la formule sanguine est presque normale un mois après son admission dans le service ; à la même époque, la rate ne dépasse plus le rebord costal que de quatre travers de doigt tandis qu'elle s'étend horizontalement jusqu'à deux ou trois travers de doigt de l'ombilic. Le malade quitte le service le dix décembre, en excellente santé.

En résumé, il s'agit *d'un paludisme ancien avec splénomégalie très importante et anémie, chez lequel nous avons trouvé en même temps qu'une diminution nette de la filtration, un abaissement des réabsorptions de l'eau et surtout du sel.*

Observation N° 9. — A... B..., indigène de 42 ans, entre dans le service du Professeur Aubry, salle Andral, le 4 septembre 1951, pour « splénomégalie volumineuse et mauvais état général ».

Cette femme est très primitive et son interrogatoire fournit peu de renseignements. Le début des troubles remonte à trois ans et a été marqué par des douleurs abdominales localisées avec épreintes. L'état de la malade, déjà précaire, est encore aggravé par une grossesse. Depuis huit mois, elle présente des selles diarrhéiques et sanglantes (4 à 6 par 24 heures). Enfin la malade signale un amaigrissement important depuis son accouchement. Nous ne savons rien au sujet des antécédents.

A l'examen, il s'agit d'une femme asthéniée, anémique, au teint pâle, aux muqueuses décolorées, aux doigts hippocratiques, amaigrie, porteuse d'une énorme splénomégalie qui fait saillie sous les téguments abdominaux ; cette rate,

très dure, lisse, indolore, occupe tout l'hypochondre gauche, la partie interne de la région épigastrique et descend jusqu'à l'ombilic. Le foie semble de dimensions normales.

Par ailleurs il existe un souffle systolique anorganique dans la région méso-cardiaque, vraisemblablement d'origine anémique ; la tension artérielle est à 10,5-9 ; enfin, à signaler une micropolyadénopathie généralisée.

Les examens de laboratoire donnent les renseignements suivants :

— F et N : 3.800.000 G. R. avec 80 % d'hémoglobine.
12.000 G. B. dont :
77 polynucléaires neutro
11 polynucléaires éosino
9 lymphocytes
3 monocytes.
— Temps de coagulation et de saignement normaux.
— Urée sanguine = 0,27.
— Chlorures plasmatiques : 5,73.
— Dans les urines, rien à signaler ; abaissement du taux d'élimination des chlorures.
— Examen des selles : absence de parasites.
— *Résultats de la clearance* pratiquée le 5 février 1952 :
U = 1.738 mg/100 cc. ; P = 23,7 mg/100 cc.
I = 73,33 ; V = 1,25 cc.
C = 91,66 cc/minute.
Réabsorption de l'eau : 98,63 %.
Réabsorption du ClNa = 98,06 %.
Clearance du ClNa : 1,78.

Ainsi, il y a une anémie avec hyperleucocytose ; de plus, le test à l'hyposulfite a montré une *filtration peu diminuée par rapport aux autres cas ; la réabsorption de l'eau est normale tandis que celle du ClNa est légèrement abaissée* (*la clearance de celui-ci est un peu augmentée*).

Le téléthorax est normal. On n'a jamais fait la preuve de l'étiologie palustre de la splénomégalie (la recherche d'hématozoaires, au moment d'un clocher fébrile, s'est révélée négative).

La malade n'a pas réagi à un traitement à base d'extraits hépatiques et de vitamines ; sa formule sanguine ne s'est autant dire pas modifiée sous son influence : cependant il faut signaler la disparition de l'éosiniphilie probablement

secondaire à la thérapeutique nécessitée par les épisodes diarrhéiques fréquents présentés par la malade (mixiod, stovarsol, sulfamides intestinaux). Elle sort de la salle Andral, quelques jours après avoir subi le test à l'hyposulfite, peu améliorée.

En résumé, il s'agit d'une *volumineuse splénomégalie « algérienne » isolée avec anémie, chez une femme de 42 ans, chez laquelle nous avons constaté une diminution légère de la filtration glomérulaire et de la réabsorption du sel tandis que la réabsorption de l'eau est normale.*

D. — Splénomégalie avec hépatomégalie.

Observation N° 10. — B... K..., malade indigène de 54 ans, est hospitalisé, le 17 décembre 1951, dans le service de notre maître le Professeur Thiodet, avec le diagnostic d'« hépato-splénomégalie avec ascite ».

Cet indigène était en bonne santé, lorsqu'il y a quatre mois environ, il a été pris de douleurs assez vives dans l'hypochondre droit, douleurs qu'il caractérise mal mais qui semblent avoir été à type de pesanteur ; d'abord localisées, elles se sont ensuite étendues à tout l'abdomen tandis qu'en même temps il présentait une température élevée ; à ce syndrome douloureux abdominal, se sont ajoutés quelques troubles digestifs : anorexie, diarrhée. Enfin un mois après le début de l'affection, il aurait eu une hémorragie : il s'agit vraisemblablement d'une hématémèse mais on ne peut l'affirmer. Par la suite, le malade constate une augmentation de volume progressive de son abdomen ; il maigrit considérablement et rapidement ; son état général devient de plus en plus mauvais. Il est alors hospitalisé d'abord à Constantine où il subit deux ponctions péritonéales à quinze jours d'intervalle, l'une de dix, l'autre de quinze litres, puis ensuite dans notre service.

Le malade, marié, père de neuf enfants, vivants et bien portants, dit avoir toujours été en bonne santé jusqu'à il y a quatre mois ; cependant un interrogatoire un peu poussé permet de mettre en évidence des antécédents palustres certains (il habite une région fortement impa-

ludée et présente tous les étés des épisodes fébriles) ; il dit n'avoir jamais bu d'alcool : c'est visiblement un indigène qui a toujours vécu dans son douar et, de toute évidence, il n'y a pas d'antécédents éthyliques.

A l'entrée, le malade, très asthénié, pâle, au visage amaigri, aux ongles en verre de montre avec stries longitudinales, apyrétique, nous frappe surtout par le contraste qui existe entre son thorax véritablement squelettique et son abdomen volumineux, tendu, largement étalé en « ventre de batracien » sur lequel se dessine une circulation veineuse collatérale de type porto-cave. La palpation de cet abdomen n'est pas douloureuse sauf au niveau du foie. Le bord inférieur de celui-ci, en raison de l'ascite, est difficile à percevoir : cependant on le sent dans la moitié interne de l'hypochondre droit et surtout dans l'épigastre où il déborde de trois travers de doigt l'appendice xyphoïde ; sa limite supérieure remonte jusqu'au septième espace intercostal et il mesure environ quinze centimètres sur la ligne mamelonnaire. Cette hépatomégalie s'accompagne d'une splénomégalie importante : c'est une rate à la fois ptosée et hypertrophiée dont on suit très bien le bord antérieur crénelé ; on sent nettement le signe du glaçon à son niveau ; cette rate dure, indolore, descend presque jusqu'à l'ombilic. Si on percute l'abdomen, on constate une matité à concavité supérieure remontant sur la ligne médiane jusqu'à un travers de doigt au-dessous de l'ombilic, matité mobile avec les changements de position du malade.

Par ailleurs, le reste de l'examen clinique fournit peu de renseignements : la langue est propre, la denture en assez bon état ; les bruits du cœur sont un peu assourdis ; la T. A. est à 9-6 ; les bases pulmonaires sont mates ; enfin le malade est oligurique : sa diurèse oscille autour de 500 cc. par jour ; les urines contiennent de l'urobiline et de l'urobilinogène mais ni albumine, ni sucre ; le taux des chlorures urinaires est très abaissé.

On demande divers examens de laboratoire :

F et N : 5.420.000 G. R. avec 80 % d'hémoglobine.
12.800 G. B. dont :
86 polynucléaires neutrophiles
7 lymphocytes
7 monocytes.

— Urée sanguine : 0,84.
— Bilirubine directe : 0,016.
indirecte : 0,002.
— Cholestérol : 1,73.
— Chlorures plasmatiques : 3,51.
— Protides totaux : 75 ; rapport s/g : 43,5/31,5, soit 1,38.
— Test d'Hanger : ++++ ; floculation : ++++ ; test au thymol : 15° Verne, soit environ 1,76 u M. L.
— Quinine Tanret : échantillon N° 1 : +.
N° 2 : +
N° 3 : —
— L'épreuve de l'eau montre un léger retard de l'élimination aqueuse : à noter une pari-densité haute.
— *Résultats de la clearance* pratiquée le 21 décembre :

U = 774,20 mg/100 cc. ; P = 71,10 mg/100 cc.
I = 10,88 : V = 1,21 cc.
C = 13,16 cc/minute.
Réabsorption de l'eau = 90,75 %.
Réabsorption du ClNa = 78,69 %.
Clearance du ClNa = 2,80 cc/minute.

Ces examens révèlent l'existence d'une leucocytose avec polynucléose, d'une perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques, d'une azotémie assez élevée, d'une légère hyposérinémie ; de plus, *la filtration, qui est égale au dixième environ de sa valeur normale, est extrêmement basse ; c'est la plus faible que nous ayons observée ; les réabsorptions de l'eau et du sel sont aussi les plus basses constatées au cours de nos expériences* (*par contre, la clearance du sel est élevée*).

Le téléthorax montre un ventricule gauche un peu dilaté mais par ailleurs il est pratiquement normal.

Une paracentèse exploratrice ramène un liquide clair, jaune citrin, à Rivalta négatif, peu albumineux (6 grammes par litre), contenant de nombreux leucocytes, pas d'hématies, des cellules péritonéales, pas de germes). Le malade n'a subi que deux ponctions évacuatrices de plusieurs litres, les symptômes de compression étant minimes.

L'étiologie se dégageant nettement de l'interrogatoire, on applique, chez ce malade, le traitement par la méthode d'Ascoli : quinine per os et adrénaline intraveineuse à

doses croissantes, auquel sont ajoutés de la méthionine, de la vitamine C, des transfusions de plasma.

Cependant l'état général, loin de s'améliorer, s'aggrave progressivement ; en raison du début fébrile et douloureux de l'affection, de la leucocytose avec polynucléose, qui fait soulever l'hypothèse d'une thrombophlébite, et malgré l'apyrexie persistante, on a alors recours aux antibiotiques : pénicilline et auréomycine mais le malade sort quelques jours plus tard, le 22 janvier, sur la demande de sa famille : il était dans un état très alarmant.

En résumé, il s'agit *d'une hépato-splénomégalie avec ascite d'évolution rapide chez un indigène de 56 ans, présentant des antécédents palustres ; nous avons constaté chez lui, une diminution excessivement importante de la filtration glomérulaire et de la réabsorption du ClNa ; la réabsorption de l'eau est moins abaissée.*

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES ÉLÉMENTS RECUEILLIS PAR L'OBSERVATION et ESSAI de DÉDUCTIONS PATHOGÉNIQUES

Nous avons rassemblé tous les résultats que nous a fournis l'exploration fonctionnelle rénale segmentaire par le test à l'hyposulfite de soude chez nos malades dans deux tableaux : nous y avons souligné, dans chaque colonne, les valeurs normales, nous basant, pour apprécier celles-ci, sur les chiffres considérés comme tels par Langeron, Paget, Liefooghe et leurs collaborateurs, auteurs de la technique que nous avons utilisée, à savoir :

— F = 130 cc/minute (± 20 cc/ minute).
— I = 75 (± 10).
— V = 1,5 à 2 cc/minute.
— Réabsorption de l'eau = 98,5 % (± 0,5 %).
— Réabsorption du sel = 99,15 % (± 0,30 %).
— Clearance du sel = 1 cc/minute (± 0,50).

Si nous considérons ces tableaux, nous remarquons que :

— La clearance de l'hyposulfite de soude, autrement dit la filtration glomérulaire, est constamment diminuée ; cet abaissement est quelquefois

A. Cirrhoses ascitiques	FILTRATION (cc-minute)	INDEX de concentration	Diurèse-minute (cc)	Réabsorption de l'eau %
Observation N° 1	69,23	*69,23*	1	*98,55*
— N° 2	20,79	13,86	*1,50*	92,82
— N° 3	18,70	11,27	*1,66*	91,09
— N° 4	86,21	50,71	*1,70*	*98,02*
	19,81	7,92	2,50	87,38
— N° 5	41,39	39,42	1,05	97,45
	55,01	33,75	*1,63*	97,03
— N° 6	21,92	15,12	*1,45*	93,36
B. Epithélioma du foie avec ascite				
Observation N° 7	28,86	25,77	1,12	96,12
C. Splénomégalies isolées				
Observation N° 8	66	22	3	95,45
— N° 9	91,66	*73,33*	1,25	*98,63*
D. Splénomégalie avec hépatomégalie				
Observation N° 10	13,16	10,88	1,21	90,75

A. Cirrhoses ascitiques	hlorurémie (gr. ‰)	CHLORURIE (gr. ‰)	Réabsorption du sel (%)	CLEARANCE du sel (cc/ minute)
Observation N° 1	13,26	7,95	*99,15*	*0,59*
— N° 2	*6,02*	*11,70*	86,01	2,91
— N° 3	7,02	*10,26*	87,04	2,12
— N° 4	7,25	9,34	97,46	2,19
	7,03	*10,13*	81,82	3,60
— N° 5	6,43	7,95	96,87	*1,29*
	7,22	*11,07*	95,46	2,49
— N° 6	7,12	8,66	91,96	1,76
B. Epithélioma du foie avec ascite				
Observation N° 7	7,34	8,76	95,40	*1,33*
C. Splénomégalies isolées				
Observation N° 8	7,02	*11,05*	92,85	4,72
— N° 9	*5,73*	8,19	98,06	1,78
D. Splénomégalie avec hépatomégalie				
Observation N° 10	3,51	8,14	78,69	2,80

très important, la filtration atteignant dans un de nos cas le dixième de sa valeur normale ;

— L'index de concentration, rapport entre les concentrations urinaire et plasmatique de l'hyposulfite de soude, est presque toujours et de beaucoup inférieur à la normale ;

— La diurèse, bien que l'on retrouve fréquemment dans nos observations la notion d'oligurie, est satisfaisante au cours du test chez la plupart de nos cirrhotiques, s'échelonnant de 1,45 à 1,70 cc. par minute ; elle est même exagérée chez une de nos splénomégalies où elle s'élève à 3 cc. par minute ; dans les autres cas, elle ne tombe jamais au-dessous de 1 cc. par minute : cette donnée est à retenir car elle élimine en partie de nos résultats les erreurs consécutives à l'abaissement de la clearance de l'hyposulfite aux diurèses inférieures à 1 cc. par minute ;

— La réabsorption de l'eau, quelquefois normale, est le plus souvent nettement diminuée ;

— La réabsorption du sel, objet plus particulier de notre étude, est toujours abaissée, voire même très abaissée, exception faite d'une de nos cirrhoses où elle est normale ;

— La clearance du sel, trois fois normale sur dix cas, est par ailleurs toujours augmentée et même très élevée, notamment chez une de nos splénomégalies, où elle atteint 4,72 cc. par minute; pourtant la chlorurie est assez fréquemment un peu diminuée tandis que la chlorurémie plasmatique prend souvent des valeurs supérieures à la normale ;

— Chez une de nos cirrhoses ascitiques (observation n° 1), l'index de concentration, les réab-

sorptions de l'eau et du sel, la clearance du sel sont à la fois normales ; dans ce cas, l'abaissement de la filtration semble s'expliquer en grande partie par une oligurie à 1 cc/minute; enfin, chez une de nos splénomégalies isolées (observation n° 9), la filtration est presque normale, surtout si l'on tient compte du fait qu'il s'agit d'une femme (en effet, on a constaté que la filtration était toujours un peu moins élevée chez la femme que chez l'homme) ; l'index de concentration et la réabsorption de l'eau sont normaux ; seule la réabsorption du sel est diminuée ; dans toutes nos autres observations, les chiffres normaux, assez rares, se rencontrent isolément.

Il nous a paru intéressant de recommencer le test à l'hyposulfite de soude, chez deux de nos cirrhotiques, afin de dépister les modifications fonctionnelles rénales contemporaines de l'évolution clinique de leur syndrome ascitique :

— Le malade de l'observation n° 4 présente *à son entrée une ascite abondante ;* une première mesure de la clearance de l'hyposulfite, réalisée à ce moment, donne les résultats suivants : diminution nette de la filtration et de la réabsorption du ClNa avec augmentation de la clearance de celui-ci, réabsorption aqueuse normale ; la veille de sa sortie, alors qu'il ne subsiste plus qu'*une lame liquidienne péritonéale,* à peine percutable mais dont l'existence a été vérifiée par ponction, on pratique une seconde exploration de la fonction rénale qui révèle une *chute de la filtration et de la réabsorption hydro-chlorurée,* chute très marquée en elle-même et *par rapport aux valeurs précédemment trouvées* ainsi qu'une nouvelle augmentation de la clearance du sel ;

— Un autre cirrhotique qui fait l'objet de l'observation n° 5 *constitue son épanchement péritonéal dans le service ;* quelques jours après l'installation de l'ascite, la filtration et la réabsorption du sel sont bien abaissées tandis que la réabsorption de l'eau l'est relativement peu ; un mois plus tard, *alors que l'ascite, plusieurs fois ponctionnée, se reproduit assez rapidement à la suite de chaque paracentèse,* on répète le test : *les réabsorptions de l'eau et du sel continuent à diminuer ; la filtration, qui est toujours loin d'être normale, s'est légèrement améliorée,* visiblement sous l'action d'une *diurèse devenue satisfaisante* (lors de la première mesure, le sujet était oligurique [1,05 cc/minute]) car l'index de concentration s'est encore abaissé ; *la clearance du sel, initialement normale, est maintenant augmentée.*

Ainsi, en résumé, l'exploration fonctionnelle rénale moderne, au moyen du test à l'hyposulfite de soude, chez dix malades porteurs d'hépato-splénomégalies pour la plupart ascitiques, a montré une *atteinte des fonctions glomérulaire et tubulaire,* objectivée par :

— une *filtration toujours diminuée ;*
— une *réabsorption de l'eau normale ou le plus souvent diminuée ;*
— une *réabsorption du ClNa presque constamment diminuée.*

Notre expérience, se basant seulement sur dix cas, dont huit seulement peuvent entrer dans le cadre des maladies portales, les deux splénomégalies isolées ayant été plutôt étudiées à titre de comparaisons, est réduite mais nos résultats sont concordants et c'est ce qui leur octroie quelque valeur. Sont-ils comparables à ceux rapportés par

différents auteurs français et américains ? Nous exposerons d'abord ceux-ci puis nous répondrons ensuite à la question que nous venons de poser.

En 1938, N. Fiessinger et A. Varay font appel à l'épreuve de Rehberg, la seule méthode d'exploration fonctionnelle glomérulaire utilisée à cette époque ; chez certains cirrhotiques, ils constatent que la clearance de la créatinine, qui était censée mesurer la filtration glomérulaire, est normale ; chez d'autres, ils la trouvent abaissée mais moins que dans les néphropathies ; bien que l'épreuve de Rehberg repose sur des principes erronés, il semble que l'on puisse tenir compte de ces données, si l'on en croit les travaux de Langeron, Paget et Nolf (18). Employant cette fois-ci un test ne prêtant à aucune critique, l'épreuve au mannitol, A. Varay avec M. Cachin a poursuivi ses recherches ; il en a fourni les conclusions au Congrès d'Evian de septembre 1951 : « dans l'ensemble les clearances au mannitol sont subnormales, ou normales ; dans un seul cas, un abaissement modéré fut observé » (5) et (9).

Mais ce sont surtout des Américains qui se sont attachés à résoudre ce problème, au cours de ces dernières années. Farnsworth note chez deux cirrhotiques œdémateux une réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal. Patek a des résultats différents avec trois malades présentant une cirrhose œdémateuse : dans un cas, la clearance glomérulaire est abaissée ; dans l'autre, elle est normale ; enfin dans le dernier, elle est augmentée ; toujours la clearance tubulaire suit la valeur de la filtration. Dans les observations de Ricketts, la filtration et l'irrigation rénale se révèlent normales ou peu diminuées.

Goodyer, Rehman, Lawrason et Epstein n'ont enregistré que des chiffres normaux. Leslie, Johnston et Ralli ont réalisé très récemment un travail important sur le fonctionnement rénal chez les cirrhotiques. Ces auteurs répartissent leurs malades en groupes :

— Un premier groupe comprend des sujets atteints de cirrhoses anascitiques ou ascitiques (il s'agit alors d'épanchements péritonéaux minimes n'ayant jamais été ponctionnés) chez lesquels les clearances de l'inuline et du P.A.H. et donc la filtration glomérulaire et l'irrigation rénale sont accrues ainsi que le Tm du P.A.H. ;

— Dans le deuxième groupe figurent des cirrhotiques ascitiques dont l'ascite, initialement volumineuse, est stabilisée au moment de l'épreuve et ne nécessite plus de paracentèses ; chez ceux-ci, le fonctionnement glomérulaire et tubulaire est tout à fait normal ;

— Font partie du troisième, les cirrhotiques dont l'ascite s'accroît rapidement, ce qui entraîne des ponctions fréquentes ; dans ces conditions, on constate un effondrement de la filtration, du flux rénal plasmatique et de la capacité tubulaire maxima d'excrétion du P.A.H. ;

— Enfin, en renouvelant les explorations fonctionnelles du rein au cours de la constitution de l'épanchement péritonéal jusqu'à sa stabilisation, les auteurs ont mis en évidence une amélioration des clearances glomérulaire et tubulaire (5), (8) et (37).

Ainsi, les perturbations de la filtration glomérulaire dans les cirrhoses semblent assez rares et lorsqu'elles existent, sont peu marquées. En est-il

de même pour la fonction tubulaire de réabsorption du sel et de l'eau ? Des recherches étrangères, que nous allons résumer, permettent d'en douter. En effet, Goodyer et ses collaborateurs pratiquent des perfusions de solutions salines à 5 % chez des sujets normaux, des cirrhotiques anascitiques et des cirrhotiques présentant un syndrome hydropigène (les clearances du mannitol et du P.A.H. étaient normales chez tous les cirrhotiques) : ils remarquent que, dans les cirrhoses hydropiques seulement, l'élimination urinaire du sodium injecté est extrêmement faible ; il se produit donc inévitablement dans ce cas, une rétention de sodium. Ricketts ne fait que renforcer cette opinion en étudiant les variations de l'excrétion rénale du sodium sous l'influence d'un régime apportant plus ou moins de ClNa : dans les cirrhoses ascitiques, l'élimination de sodium est et reste toujours minime, quel que soit le régime auquel est soumis le malade ; dès que l'ascite a disparu, le cirrhotique réagit comme le sujet sain : tout le sel ingéré se retrouve intégralement dans les urines; l'augmentation de la quantité d'eau absorbée, lorsqu'elle s'associe à un régime riche en sodium, va susciter, s'ajoutant à la rétention sodique, une rétention hydrique s'objectivant par un accroissement du poids du malade, ce qui n'a pas lieu infailliblement si l'alimentation est pratiquement déchlorurée ; l'auteur souligne enfin l'action favorable du régime pauvre en sodium sur l'ascite dont il stoppe la reproduction, sur les œdèmes dont il empêche l'augmentation, sur la diurèse qu'il améliore. Eisenmenger, Blondheim, Bongrovanni et Kunkel qui sont aussi convaincus de l'utilité de ce régime, montrent que la rétention

aqueuse varie en sens inverse du taux de sodium sérique et de l'excrétion rénale du sodium ; ils considèrent que le plus souvent, dans les cirrhoses, le taux de sodium sérique est très bas tandis que Ricketts le trouve normal ou peu diminué. Lemierre et Levesque, en France, ont attaché beaucoup moins d'importance au rôle de la chloruration ou de la déchloruration dans la production des hydropisies cirrhotiques ; s'ils jugent préférable d'éviter une alimentation hyperchlorurée, ils estiment inutile et même nuisible de préconiser un régime déchloruré : le sel, qui ne sera pas fourni par l'alimentation, le sera par l'organisme qui va s'appauvrir en cet élément indispensable notamment au maintien de l'équilibre osmotique d'autant plus rapidement que l'ascite sera ponctionnée plus fréquemment, celle-ci se reproduisant moins vite mais se reproduisant quand même, aux dépens des œdèmes et du sang (5) et (37). Ainsi, aux deux facteurs ascitogènes classiques : l'*hypertension portale* associée à l'exagération de la perméabilité capillaire dans le territoire de la veine porte et la *diminution de la pression osmotique du sérum par hypoprotidémie,* en particulier par hyposérinémie, on peut en ajouter un troisième de constatation plus récente dont les travaux ci-dessus apportent la preuve : *la rétention du sodium.* Quel mécanisme peut-on invoquer pour expliquer ce processus ? Il semble logique de soulever, avec les auteurs américains, l'hypothèse, non encore vérifiée à notre connaissance, d'une *exagération de la réabsorption tubulaire du sodium ;* cette atteinte fonctionnelle rénale serait, d'après Villaret et Bradley, secondaire à la congestion veineuse du rein des cirrhotiques, elle-

même due à l'hypertension portale ; Ralli met en cause un excès d'hormone anti-diurétique post-hypophysaire mais en réalité, ce fait rend surtout compte de la rétention d'eau : il a fait l'objet de nombreux travaux qui ont contribué à éclairer la pathogénie des œdèmes et des épanchements au cours des cirrhoses, travaux que nous allons maintenant exposer succinctement.

Ralli, Robson, Clarke et Hoagland, en 1945, sont frappés par l'activité anti-diurétique remarquable de l'urine des cirrhotiques ; celle-ci paraît d'autant plus grande que la rétention d'eau est plus importante. Injectant de l'urine prélevée chez des malades porteurs de cirrhoses à des rats, Leslie et Ralli provoquent une inhibition de la diurèse chez ces animaux (à noter que chez le chien la même expérience a été infructueuse). Par la suite, Hall, Frame et Drill d'une part, Gilbert-Dreyfus, Schiller, Lapidus et Hupper d'autre part, ont confirmé ces résultats. Le pouvoir anti-diurétique du sérum sanguin a été démontré par Lloyd et Lobotsky ; comme celui des urines, il est proportionnel au degré de rétention hydrique; le sérum des sujets normaux n'en est pas totalement dépourvu non plus d'ailleurs que leurs urines mais chez les cirrhotiques sans œdèmes il augmente pour atteindre une valeur très élevée dans le cas de syndrome hydropigène surajouté. Enfin, Gilbert-Dreyfus ont mis en évidence la forte activité anti-diurétique du liquide d'ascite. On peut donc affirmer qu'il existe dans l'organisme du cirrhotique une *substance anti-diurétique en excès* facilement diffusible.

Peut-on assimiler ce principe à l'hormone anti-diurétique post-hypophysaire ? De nombreux faits

plaident pour cette identification : l'injection d'extraits post-hypophysaires détermine une élévation du pouvoir anti-diurétique des urines (Heller et Urban) ; chez un animal en état de déshydratation, on voit apparaître, dans les urines, une substance anti-diurétique et on assiste à un remaniement concomitant de la structure de la post-hypophyse vraisemblablement en rapport avec l'hyperfonctionnement de celle-ci (Gilman et Goodman, Gersh) ; après hypophysectomie, on n'observe plus d'augmentation de l'activité anti-diurétique urinaire ; de plus, le principe anti-diurétique de l'urine (Stueck, Leslie et Ralli), du sérum et du liquide d'ascite semble bien jouir de propriétés identiques à celles de l'hormone post-hypophysaire ; enfin, si on soumet à l'action du thioglycocollate à la fois l'hormone et des urines de cirrhotiques, on remarque que chez les unes comme chez l'autre le pouvoir anti-diurétique a disparu (Ames, Rose, Moore et Van Dylse). Cependant, tant que l'on ignorera la composition chimique exacte de l'hormone anti-diurétique et que l'on n'aura pas réalisé l'isolement du principe anti-diurétique des cirrhotiques, on ne pourra confondre ces deux substances sans réserves. Pourtant on doit avouer qu'il est bien tentant de le faire d'autant plus que cette identification apporterait une solution élégante au problème que pose l'excès de substance anti-diurétique rencontré chez les cirrhotiques (5) et (37).

En effet, de multiples constatations expérimentales ont montré que « le foie apparaît comme le principal foyer d'inactivation de l'hormone anti-diurétique dans l'organisme » ainsi que l'écrivent Schiller, Lapidus et Hupper. Heller et Urban se

sont d'abord aperçus qu'une partie seulement de l'extrait post-hypophysaire injecté à l'animal était éliminée dans les urines, puis poursuivant leurs recherches, que de tous les extraits tissulaires, les extraits hépatiques étaient les plus aptes et de beaucoup à inactiver l'hormone anti-diurétique in vitro. Eser et Tuzunkam, perfusant un foie de cobaye isolé avec un extrait post-hypophysaire notent une diminution importante du pouvoir anti-diurétique de celui-ci après passage à travers la glande hépatique. L'effet anti-diurétique maxima s'obtient à la suite de l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire de l'hormone post-hypophysaire ; son injection intra-splénique, qui l'oblige à traverser le foie, a une action inhibitrice bien moindre (Eversole, Birnie et Gaunt). Par ailleurs, les collaborateurs de Gilbert-Dreyfus ont démontré chez le rat que l'hépatectomie partielle entraînait une augmentation considérable du pouvoir anti-diurétique de la pitressine. Enfin, si on provoque à l'aide d'agents toxiques comme le phosphore (Adlesberg et Fox), ou de régimes spéciaux riches en graisses et pauvres en protides (Leslie et Ralli) des lésions hépatiques, on remarque que, chez les rats soumis à cette expérimentation, l'élimination urinaire a lieu moins tôt que chez les animaux témoins (5) et (36).

Toutes ces observations contribuent à nous faire admettre, avec la majorité des auteurs actuels, l'hypothèse suivante : *l'hormone anti-diurétique post-hypophysaire dont normalement l'excès est inactivé au niveau du foie, ne subirait pas de destruction lorsque la glande hépatique serait lésée ;* il en résulterait le passage d'une quantité anormalement élevée de pitressine dans le sang, les urines

et même le liquide d'ascite, ce qui expliquerait le pouvoir anti-diurétique considérable des humeurs des cirrhotiques ; ainsi la rétention d'eau constatée chez ceux-ci serait consécutive à une *exagération de la réabsorption tubulaire aqueuse,* réabsorption qui est le mécanisme par lequel habituellement l'hormone post-hypophysaire exerce son rôle frénateur sur la diurèse. D'autres hypothèses ont été émises : hyperfonctionnement post-hypophysaire, sécrétion par le foie malade d'un principe anti-diurétique anormal : bien que tout dernièrement, White, Robin et Leitter aient rapporté des faits qui semblent en faveur d'une hypersécrétion de pitressine (les sujets normaux et les cirrhotiques réagiraient identiquement sous l'influence d'une injection intraveineuse d'hormone antidiurétique) il nous paraît plus logique, tout au moins provisoirement, d'accorder la préférence à la première de ces explications qui repose, comme nous l'avons vu, sur des bases expérimentales solides (5), (36), (37).

Par ailleurs, il est possible qu'intervienne une *réduction de la sécrétion d'hormone cortico-surrénale,* agissant parallèlement à l'excès de principe anti-diurétique : c'est ce qui ressort des travaux de Dochios et Dreyfus qui ont enregistré, chez des malades présentant des œdèmes parmi lesquels se trouvaient deux cirrhotiques, une baisse de l'excrétion des 17 céto-stéroïdes contrastant avec une importante élimination urinaire de facteur anti-diurétique. On pense, en effet, aujourd'hui, que deux hormones assurent la régulation de la diurèse : la pitressine qui l'inhibe et l'hormone cortico-surrénale qui la favorise, l'une et l'autre par contrôle de la réabsorption de l'eau (37).

Donc, en fait, si l'ensemble des recherches, réalisées récemment dans le but d'éclaircir la physiopathogénie des cirrhoses et en particulier des cirrhoses ascitiques, prouve, avec chiffres à l'appui, l'existence d'un trouble fonctionnel rénal à polarité glomérulaire, rare, survenant dans des cas bien précis si l'on en croit la statistique de Ralli, il ne fait que suggérer l'intervention d'une perturbation de la fonction tubulaire de réabsorption qui consisterait en une augmentation de la réabsorption de l'eau et du sodium; car, bien que cette supposition découle de la constatation d'une rétention hydro-saline qui apparaît évidente au cours des cirrhoses avec œdèmes et épanchements, il n'en est pas moins vrai que jusqu'ici jamais on n'a fourni de preuves concrètes de cette atteinte fonctionnelle du tube.

Nous avons essayé, dans notre travail, de combler un peu cette lacune en calculant, à partir de la clearance de l'hyposulfite de soude, non seulement la valeur de la filtration glomérulaire mais aussi celles des taux de réabsorption de l'eau et du ClNa, par application des formules proposées à cet effet par Langeron et ses collaborateurs que nous exposons dans notre premier chapitre. Pour pouvoir comparer nos résultats à ceux rapportés plus haut et pour faciliter leur interprétation, il nous paraît utile et logique de répartir en deux groupes nos malades :

— Le premier comprenant huit sujets présentant une *atteinte hépatique clinique et biologique*, le plus souvent sévère, qu'il s'agisse de cirrhoses alcooliques, d'hépithéliome du foie ou de cirrhose d'origine palustre, *s'accompagnant toujours d'un syndrome hydropigène :* œdèmes, ascite, quel-

quefois épanchement pleural (observations n^{os} 1, 2, 3, 4), parfois de splénomégalies (observations n^{os} 2, 4, 10) ;

— Le deuxième, seulement deux *splénomégalies isolées* avec anémie.

Chez les malades du premier groupe, qui sont en fait tous des cirrhotiques ascitiques, nous avons mis en évidence non seulement les troubles du débit urinaire qui sont caractéristiques des cirrhoses et relèvent d'un mécanisme extra-rénal, à savoir : oligurie générale avec augmentation relative de la diurèse nocturne, opsiurie et oligurie orthostatique, mais encore, assez rarement, des signes d'altération rénale la plupart du temps minimes : pari-densité haute ou basse, présence passagère de cellules granuleuses, de nombreux leucocytes, voire même de quelques hématies dans les urines des malades des observations n^{os} 2, 3 et 6, albuminurie légère non persistante (observations n^{os} 3 et 6), urée sanguine élevée (observation n° 10) (il est difficile d'ailleurs de rendre le rein responsable d'une hyperazotémie isolée chez un malade dont le foie est manifestement lésé). Ainsi, nous pouvons affirmer que les perturbations fonctionnelles glomérulaires et tubulaires que nous ont révélées la pratique du test à l'hyposulfite de soude chez eux ne correspondent pas à une atteinte anatomique du rein, et ne peuvent être expliquées par elles (il nous faut préciser que nous avons renoncé à explorer à nouveau le rein du cirrhotique de l'observation n° 3, parce que ses urines, dans lesquelles on ne trouvait ni albumine, ni élément, ni germe lors de la première clearance, contenaient, au moment où nous aurions voulu renouveler cet examen en raison de l'amé-

lioration clinique, de l'albumine, quelques hématies et de nombreux leucocytes). Nous avons déjà vu en quoi consistaient ces perturbations : nous allons les reprendre une à une, discuter des analogies qui peuvent les rapprocher des troubles fonctionnels enregistrés par les différents auteurs dont nous avons résumé les travaux, en particulier par Ralli, souligner les différences qui les opposent à ceux-ci.

La filtration glomérulaire est diminuée dans tous les cas ; six fois sur huit, elle est véritablement effondrée ; dans l'observation n° 1, elle est moins abaissée car c'est la seule observation du premier groupe où l'index de concentration est normal : d'ailleurs si la diurèse avait été satisfaisante, la clearance de l'hyposulfite serait ici normale ou subnormale ; une bonne diurèse rend compte en grande partie de la valeur relativement élevée prise par la filtration dans l'observation n° 4 ; chez la plupart des malades, la diurèse est normale. Nous sommes tentés d'évoquer, en face de tels résultats, ceux obtenus par Ralli, l'unique auteur qui ait constaté des chutes semblables de la clearance glomérulaire, à propos des cirrhotiques de son troisième groupe, malades dont l'ascite augmentait rapidement et nécessitait des ponctions répétées. Tous nos malades étaient porteurs d'une ascite importante et même volumineuse mais, le plus souvent, nous avons tenu, lorsque cela était possible, à entreprendre chez eux le test à l'hyposulfite de soude avant qu'ils n'aient subi de paracentèses, tout au moins évacuatrices et n'aient été traités activement, ce qui aurait pu contribuer à modifier l'équilibre osmotique de l'organisme et avoir un retentissement sur le fonc-

tionnement rénal ; par la suite, cependant, nous reconnaissons avoir été amenée à évacuer fréquemment leur épanchement péritonéal. La répétition de notre exploration chez le cirrhotique de l'observation n° 5, alors qu'il avait été ponctionné plusieurs fois, confirme cette opinion : la filtration est, en effet, toujours basse, bien qu'elle se soit légèrement accrue en raison d'une diurèse meilleure. Par contre nous devons noter que chez le sujet de l'observation n° 4, chez lequel la filtration est nettement la moins réduite, l'ascite, après une seule ponction évacuatrice, a régressé spontanément sous l'influence du traitement ; cette évolution favorable permet de situer ce malade à mi-chemin entre les deuxième et troisième groupes de Ralli, le deuxième comprenant, ainsi que nous l'avons vu, les cirrhotiques ayant eu, antérieurement à l'épreuve, un gros épanchement péritonéal qui s'est stabilisé et n'a plus besoin d'être évacué au moment de celle-ci, chez lesquels la clearance glomérulaire est strictement normale.

Notre accord avec la statistique de Ralli s'arrête là car, soumettant de nouveau le malade de l'observation n° 4 au test à l'hyposulfite, alors que son ascite s'était réduite à une lame liquidienne nous nous attendions à trouver, sinon un retour à la normale de la filtration, tout au moins une amélioration considérable de celle-ci ; or il n'en était rien : la clearance glomérulaire, qui était la plus élevée que nous ayons enregistré chez nos huit cas, s'était, au contraire, extrêmement abaissée et correspondait à l'index de concentration le plus faible qu'il nous ait été donné d'observer au cours de notre travail.

Donc, dans l'ensemble, nos résultats concordent

avec ceux de Ralli et permettent, ainsi que les siens, d'envisager l'intervention d'un trouble fonctionnel rénal glomérulaire dans le mécanisme de la constitution de l'ascite et du syndrome hydropigène en général dans les cirrhoses ; pourtant, nous devons faire quelques réserves notamment à cause des valeurs paradoxales que nous a fournies la seconde mesure de la clearance de l'hyposulfite de soude dans l'observation n° 4. Avant d'aborder la question des réabsorptions de l'eau et du chlorure de sodium chez nos cirrhotiques hydropiques et de déterminer la possibilité de l'existence chez eux de l'association, à un trouble de la fonction du glomérule précédemment démontré, d'une altération de la fonction tubulaire de réabsorption, nous nous proposons d'essayer d'interpréter, à la lumière de recherches inédites à notre connaissance, mais très incomplètes, les valeurs prises par la filtration glomérulaire dans notre premier groupe car c'est à partir d'elles que nous avons calculé le taux de la réabsorption hydro-saline.

Normalement, 80 % de l'hyposulfite de soude est éliminé par les urines pendant les deux ou trois heures qui suivent l'injection de cette substance et le taux d'excrétion de l'hyposulfite est proportionnel à la quantité qui a pénétré dans l'organisme. Après l'injection, l'hyposulfite se répartit uniformément dans les milieux extracellulaires : au bout d'une demi-heure, la concentration en hyposulfite est la même dans le plasma et dans les liquides interstitiels, puis au fur et à mesure de l'excrétion rénale, le territoire de distribution de l'hyposulfite va peu à peu le rendre à la circulation sanguine. Il semblait logique de

supposer que l'hyposulfite de soude, substance totalement filtrable, passait dans le liquide d'ascite, d'autant plus que l'augmentation de la perméabilité des capillaires tributaires de la veine-porte est courante dans les cirrhoses (nous devons noter, à ce sujet qu'une fois seulement nous avons constaté un signe du lacet positif (observation n° 4) parmi nos malades mais il faut avouer que souvent nous l'avons recherché après un traitement hépato-protecteur prolongé, en particulier par les vitamines C et P). Nous avons vérifié cette hypothèse, en prélevant un peu de liquide d'ascite, à la fin de notre épreuve, après la dernière prise de sang, c'est-à-dire environ une heure après le début de l'injection d'hyposulfite. Pour y mettre en évidence l'hyposulfite, nous avons utilisé la technique précédemment employée pour le dosage de ce corps dans le plasma ; le fait que l'épanchement péritonéal est un véritable ultra-filtrat sanguin dont la composition est très proche, sinon identique à celle du plasma semble nous y autoriser. Nous servant de la même méthode de dosage, nous nous sommes permis d'avoir recours aussi à la même formule pour déterminer, au moins approximativement, la concentration de l'ascite en hyposulfite, tout en ne nous cachant pas ce qu'un tel calcul avait de relatif (nous y avons naturellement remplacé n'-n par une seule valeur représentant le nombre de cc. de la solution d'hyposulfite de soude à N/100 nécessaire pour neutraliser l'excès d'iode dans l'échantillon unique de liquide d'ascite). Nous voulions effectuer cette recherche d'hyposulfite dans l'ascite chez trois de nos cirrhotiques ; mais l'un a présenté des signes de néphrite, ce qui nous a empêchée de renou-

veller chez lui le test ; chez l'autre, par suite de la régression quasi totale de son épanchement, nous n'avons pu retirer assez de liquide (observations n^{os} 3 et 4) ; en définitive, nous n'avons réalisé ce dosage qu'une seule fois (observation n° 5). Cette mesure isolée nous a pourtant apporté la confirmation de la véracité de notre hypothèse : en effet, elle a démontré la présence de l'hyposulfite dans le liquide d'ascite, à la concentration de 205,4 mg/100 cc. Il est bien évident que la mesure du volume des liquides extra-cellulaires préciserait utilement ces données auxquelles on ne peut attribuer qu'une valeur de suggestion, d'orientation. Ces constatations suscitent quelques commentaires. Il faut d'abord remarquer que cette concentration est celle du liquide d'ascite immédiatement après l'épreuve et qu'elle est élevée puisqu'elle est environ le double des concentrations plasmatiques les plus fortes enregistrées chez nos malades ; si on considère que presque toutes nos ascites étaient volumineuses, on peut soutenir, sans exagération, que c'est ainsi probablement plusieurs grammes d'hyposulfite qui sont stockés provisoirement dans l'ascite et peut-être aussi au niveau des autres épanchements et ne participent donc pas à l'exploration rénale et diminuent d'autant le taux plasmatique ; aussi, bien que cette opinion critique un point de notre technique (nous n'avons entrepris ce travail que peu de temps avant la fin de la rédaction de notre thèse), il nous faut reconnaître qu'au lieu de réduire, en proportion du volume de l'ascite évalué approximativement, la quantité d'hyposulfite à injecter, il nous paraîtrait préférable de calculer celle-ci, comme d'habitude, en fonction du poids

total du sujet et même de l'augmenter, en vue de remédier, tout au moins en partie, à la fuite ascitique et d'élever ainsi la concentration du plasma. Cependant il semble que ce passage de l'hyposulfite dans l'ascite ne soit responsable que d'erreurs relativement rares dans la mesure du volume du filtrat glomérulaire : en effet, nous savons que, normalement, la clearance de l'hyposulfite est indépendante de sa concentration plasmatique, mais J. Lebrun de Bruxelles (24) a montré que, pour un taux plasmatique inférieur à 20 mg/ 100 cc., cette clearance est un peu supérieure à la filtration glomérulaire car, dans ces conditions, à celle-ci s'ajoute un processus de sécrétion de l'hyposulfite ; or, parmi nos huit malades, un seul est dans ce dernier cas, l'hyposulfitémie étant chez lui de 11,06 mg/100 cc (observation n° 4) : sa filtration glomérulaire n'est donc pas aussi élevée que pourrait le faire croire sa clearance de l'hyposulfite ; à propos toujours de ce cirrhotique, on peut observer que la régression de son ascite, qui supprime la déperdition de l'hyposulfite de soude, entraîne une amélioration de la concentration en hyposulfite du plasma qui devient dix fois plus forte ; pour nos autres malades, la fuite ascitique n'a probablement aucune répercussion, l'hyposulfitémie étant, chez eux, supérieure à 20 mg/ 100 cc.

Ainsi, si quelquefois, la diminution de la clearance glomérulaire s'explique, dans notre travail, soit par une *diurèse voisine de 1 cc/minute,* soit par une *hyposulfitémie inférieure à 20 mg/100 cc.,* le plus souvent, il nous est impossible d'en préciser la cause : augmentation de la pression osmotique du plasma ? mais nous constatons plutôt chez nos malades, sa diminution avec abaissement

de la valeur des protides totaux, hyposérinémie, voire même hypoglobulinémie et diminution avec parfois inversion du rapport s/g, ce qui est classique chez les cirrhotiques ; *chute de la pression sanguine glomérulaire ?* peut-être intervient-elle car nos malades sont souvent hypotendus mais l'on sait que la pression artérielle au niveau du rein ne reflète pas constamment la pression artérielle générale ; *congestion passive des veines rénales* (17) due à l'hypertension portale ? cela est possible, cette congestion provoquant un ralentissement du flux sanguin rénal ; quant à l'action éventuelle d'hormones, nous ne pouvons nous attarder à en discuter n'ayant pas suffisamment d'éléments pour cela, cette intervention restant d'ailleurs problématique, les recherches modernes étant essentiellement en faveur d'une influence hormonale à polarité tubulaire.

A une perturbation évidente de la fonction glomérulaire s'associent, la plupart du temps, chez nos cirrhotiques, une altération de la fonction tubulaire qui s'objective par une diminution de la réabsorption de l'eau (la réduction très fréquente de l'index de concentration pouvait nous le faire prévoir) et plus souvent encore de la réabsorption du sel (dans deux cas, la réabsorption de l'eau est normale [observations n^{os} 1 et 4 (première épreuve)]) ; dans un, la réabsorption du sel l'est aussi (observation n° 1). La chlorurémie plasmatique est ordinairement supérieure à la normale ; l'élimination urinaire du ClNa est, par contre, assez souvent abaissée : cette dernière notion est plus conforme que les autres aux conceptions habituelles (à ce propos, nous voulons noter que nos malades étaient à un régime normalement chlo-

ruré lorsque nous avons pratiqué, chez eux, le test à l'hyposulfite ou tout au moins, nous avions cessé depuis plusieurs jours le régime déchloruré afin d'opérer chaque fois dans les mêmes conditions). Tous ces résultats sont vraiment paradoxaux : ils s'opposent entièrement aux hypothèses pourtant satisfaisantes, exposées plus haut qui rendent parfaitement compte des faits cliniques et biologiques et reposent sur des constatations expérimentales multiples et sérieuses.

Comment les interpréter ? En réalité, il faut considérer que, ainsi que le font remarquer Langeron, Paget et Liefooghe, « la réabsorption du sel, telle que nous l'exprimons dans cette étude, correspond à un pourcentage de la quantité de sel filtrée au glomérule ; plus celle-ci est réduite, plus le pourcentage de réabsorption doit s'abaisser pour que l'excrétion reste identique ; la rétention du sel dépend donc d'un double mécanisme : volume du filtrat glomérulaire et intensité de la réabsorption ; la mesure de la clearance du sel permet sans doute une estimation plus juste de la rétention du sel, ou plus exactement du potentiel actuel « dynamique », de rétention de l'organisme ; en effet, elle exprime par définition la quantité de plasma débarrassée totalement de ses chlorures en une minute ; il est évident que plus elle est petite, plus le potentiel de rétention est grand » (23). C'est ainsi qu'en nous basant, chez nos malades, sur la valeur de la clearance du sel, qui est fréquemment élevée (elle n'est normale que dans les observations n^{os} 1 et 5 [première mesure]), nous pouvons conclure à la réelle diminution de la réabsorption du sel, tout en admettant qu'une partie de cet abaissement relève de la réduction de la filtration.

La preuve nous en a été fournie par le cirrhotique de l'observation n° 4 où la disparition de l'ascite s'est accompagnée à la fois d'un effondrement de la filtration et d'une chute parallèle des taux de réabsorption de l'eau et surtout du sel avec naturellement augmentation de la clearance de celui-ci : l'organisme éliminait les réserves hydrosalines constituées par ses épanchements. La réabsorption de l'eau subit aussi cette influence. Nous nous bornons à rapporter ces résultats sans aborder une discussion purement théorique sur les facteurs notamment hormonaux susceptibles de provoquer ces altérations inattendues de la fonction de réabsorption ; tout au plus, soulèverons-nous l'hypothèse assez gratuite, nos malades n'ayant pas été étudiés dans ce sens, de l'intervention d'une insuffisance surrénale et génitale, chez ces sujets asthéniés, hypotendus, quelquefois prématurément vieillis, qui pourrait expliquer cette déperdition hydro-sodique.

Ainsi, il semble vraisemblable de penser que *l'ascite des cirrhotiques est due, au moins partiellement, à une diminution de la filtration glomérulaire* (nous avons constaté, de plus, chez nos malades, un *abaissement des réabsorptions de l'eau et du sel* qu'il nous est difficile, à priori, de considérer logiquement comme un facteur ascitogène).

Dans tous les cas, il ne paraît pas que l'exploration rénale fonctionnelle séparée puisse constituer un élément de pronostic et qu'il y ait un rapport quelconque entre l'atteinte hépatique et l'altération rénale dans les cirrhoses : en effet, dans l'observation n° 1, où les lésions du foie étaient particulièrement graves si l'on en juge par

l'évolution rapidement fatale et les perturbations des épreuves de fonctionnement hépatique, nous avons obtenu les chiffres les plus normaux de notre statistique.

Les malades du deuxième groupe, deux splénomégalies isolées, ne nous retiendront pas longtemps. On peut les réunir à ceux du premier, sous le vocable d'hépato-splénomégalies algériennes, terme s'appliquant à un syndrome souvent rencontré en Afrique du Nord, ce qui fait l'unité de nos dix malades. Il semble que l'exploration rénale moderne n'ait jamais été pratiquée dans les splénomégalies : nous n'avons donc pas ici de terme de comparaison. Dans un cas (observation n° 9), il s'agit d'une femme et c'est pourquoi nous pouvons considérer que la filtration est subnormale (91,66 cc/minute) : elle le serait d'ailleurs très probablement si cette malade n'était oligurique, car l'index de concentration est normal ; par ailleurs la réabsorption de l'eau est normale, tandis que celle du sel est un peu diminuée. A ces valeurs pratiquement normales s'opposent celles obtenues dans l'observation n° 8 qui sont pour le moins étonnantes : tout est diminué, la filtration, qui le serait encore plus si le malade ne présentait une diurèse exagérée, l'index de concentration étant très bas, les réabsorptions de l'eau et du sel. Nous regrettons de n'avoir pu explorer convenablement les fonctions hépatiques chez ces deux malades : cela nous aurait peut-être apporté des éléments de discussion pathogénique ; pourtant il faut remarquer que les signes cliniques ne faisaient pas suspecter d'atteinte hépatique ; la bilirubine directe était normale dans l'observation n° 8, mais on notait la présence d'urobiline, et d'urobilinogène

dans les urines. La raison de l'altération fonctionnelle rénale constatée dans l'observation n° 8 nous échappe, et rien dans l'examen clinique ne nous oriente vers une cause hormonale probable. Peut-être que la rate hypertrophiée, scléreuse, gorgée de sang, forme barrage sur la circulation sanguine, et par contre-coup influence l'irrigation rénale ? (25). Mais il est bien évident que l'observation de deux cas, semblables par la clinique et différents par les résultats de l'exploration fonctionnelle rénale, ne peut prêter à des conclusions valables.

Ainsi, l'un des nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle rénale, le test à l'hyposulfite de soude, dont le principe est basé sur la théorie de la filtration-réabsorption, nous a permis l'estimation séparée de la capacité fonctionnelle des différents segments du néphron dans dix cas d'« hépato-splénomégalies algériennes » ; cette étude confirme, d'une part, les données fournies par certains auteurs étrangers suivant lesquelles un trouble fonctionnel rénal d'origine glomérulaire: la diminution du volume du filtrat glomérulaire pourrait contribuer à déterminer la constitution d'un syndrome hydropigène et en particulier d'une ascite dans les maladies portales, spécialement dans les cirrhoses alcooliques ; mais, d'autre part, elle montre des faits paradoxaux chez ces mêmes malades : abaissement des réabsorptions de l'eau et du sel, faits qui sont en opposition complète avec les hypothèses communément admises et dont l'interprétation se révèle extrêmement délicate, sinon impossible dans l'état actuel de nos connaissances.

RÉSUMÉ

De la théorie de filtration-résorption-sécrétion, admise maintenant par la majorité des auteurs, sont nés les nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle rénale qui se proposent d'estimer séparément le fonctionnement du glomérule et du tube ; tous consistent en la mesure d'une ou de plusieurs clearances, la clearance ou coefficient d'épuration plasmatique d'un corps étant le rapport entre son débit urinaire, UV, et sa concentration plasmatique, P.

Pour apprécier le volume du filtrat glomérulaire, on fera appel essentiellement à l'inuline, au mannitol, ou à l'hyposulfite de soude que l'on injectera par voie intraveineuse le plus souvent ; les clearances de ces substances, dont il est prouvé qu'elles sont uniquement et totalement filtrées par le glomérule, mesurent, pour une diurèse et une concentration plasmatique normales, la filtration glomérulaire qui est de 130 cc/minute en moyenne. Les clearances des substances filtrées et réabsorbées (glucose, ClNa, urée, par exemple), dont le débit urinaire est frustré de la fraction réabsorbée, sont inférieures à celles des corps seulement filtrés ; celles des substances filtrées et excrétées, dont le débit urinaire est augmenté de la fraction sécrétée par le tube, sont supérieures à celles-ci. Alors qu'un corps exclusivement filtré est éliminé dans les urines en quantité d'autant plus considérable que sa concentration plasma-

tique est plus forte, la quantité de substance réabsorbée ou excrétée ne s'accroît plus et devient constante à partir d'un certain taux plasmatique caractéristique de cette substance ; en élevant la concentration du plasma jusqu'à cette valeur limite, soit par apport exogène d'un corps existant habituellement dans l'organisme en vue de l'exploration de la fonction tubulaire de réabsorption, soit en introduisant, dans la circulation, par voie orale ou intraveineuse, des substances telles que le diodrast ou l'acide paraaminohippurique, dans le but de juger de la fonction d'excrétion, on pourra déterminer les capacités maxima de réabsorption et d'excrétion du segment tubulaire du néphron, en appliquant les formules indiquées dans notre premier chapitre. Ces tests modernes renseignent aussi sur l'importance de l'irrigation sanguine : on a, en effet, démontré que les clearances du diodrast ou de l'acide paraminohippurique mesurent, aux basses concentrations plasmatiques, le flux plasmatique rénal.

Pour explorer nos malades, dix « hépato-splénomégalies algériennes », nous avons utilisé le test à l'hyposulfite de soude. Ce corps peut être employé en toute confiance pour évaluer le volume du filtrat glomérulaire : sa structure est fixe ; il est entièrement filtrable en raison de la taille de sa molécule et de sa non-absorption sur les protéines plasmatiques ; il est peu métabolisé dans l'organisme ; il est uniquement filtré (sa clearance, indépendante de sa concentration dans le plasma, est identique à celle de l'inuline) ; enfin, son injection ne perturbe pas le fonctionnement rénal. Cette méthode permet, non seulement la mesure directe de la filtration par la clearance à l'hyposulfite,

mais encore, grâce aux procédés imaginés par Langeron, Paget et Nolf, l'appréciation indirecte de la réabsorption de l'eau et du chlorure de sodium à partir de cette même clearance, de la chlorurémie et de la chlorurie. De plus, elle est de réalisation pratique facile : l'hyposulfite de soude n'est pas toxique ; son injection est bien tolérée ; par ailleurs la technique de l'épreuve est relativement simple : le sujet étant à jeun et couché, on effectue trois prélèvements d'urines et de sang, les premiers, avant l'injection intraveineuse d'une solution d'hyposulfite à 10 %, les deuxièmes, quarante minutes après le début de celle-ci, les derniers, vingt minutes après les deuxièmes ; enfin, le dosage de l'hyposulfite relève de l'iodométrie classique, précédée, dans le cas du sang, par la défécation du plasma tandis que la détermination de la chlorurémie, à partir d'un échantillon sanguin prélevé avant l'injection, et de la chlorurie, à partir du deuxième prélèvement urinaire et après élimination de l'hyposulfite par traitement nitrique et ébullition, se fait par sulfocyanoargentimétrie, selon la technique courante de Charpentier-Volhard.

Le test à l'hyposulfite de soude, appliqué, dans notre travail, à l'étude du fonctionnement rénal dans dix cas d'hépato-splénomégalies (six cirrhoses éthyliques ascitiques, un épithélioma du foie avec ascite, une splénomégalie cirrhogène avec ascite, deux splénomégalies isolées dont les observations ont été rapportées en détail dans notre deuxième chapitre), nous a *toujours* révélé, chez ces malades où les signes cliniques ou biologiques d'altération rénale sont minimes ou absents, l'existence d'une *perturbation fonctionnelle intéressant, la plupart*

du temps, à la fois le glomérule et le tube, perturbation qui consiste en une *diminution constante de la filtration glomérulaire et un peu moins fréquente des réabsorptions de l'eau et du sel.*

Or, dans l'ensemble, les auteurs qui se sont intéressés au problème du fonctionnement chez les cirrhotiques, en particulier chez les cirrhotiques ascitiques, auxquels nous pouvons assimiler tous nos malades, à l'exception des splénomégalies isolées, en raison de l'atteinte hépatique importante clinique et biologique et du syndrome hydropigène qu'ils présentent, ont trouvé des filtrations glomérulaires normales ou peu abaissées ; seul, l'auteur américain Ralli a obtenu, dans des circonstances analogues, des résultats qui rappellent les nôtres mais qui, pourtant, en diffèrent par quelques points : ainsi la disparition quasi totale de l'ascite et de l'épanchement pleural d'un de nos cirrhotiques (observation n° 4) s'accompagne d'une véritable chute de la filtration, alors que conformément aux travaux de Ralli, nous aurions dû voir la clearance glomérulaire se normaliser. Ces constatations vont nous permettre, avec Ralli, de soulever *l'hypothèse de l'intervention d'un trouble fonctionnel rénal glomérulaire dans le mécanisme de la formation de l'ascite* et du syndrome hydropigène *dans les cirrhoses.*

Peut-on se fier à la clearance de l'hyposulfite de soude pour mesurer le volume du filtrat glomérulaire chez les cirrhotiques hydropiques et dans les maladies portales en général ? Nous osons, malgré nos recherches très incomplètes, tenir compte, dans notre réponse à cette question, des données que nous a fournies le dosage de l'hyposulfite dans le liquide d'ascite (nous avons utilisé,

dans ce but, ce liquide étant un ultrat-filtrat sanguin, la méthode que nous avons employée pour déterminer la concentration en hyposulfite dans le plasma). Nous avons vérifié ainsi que, comme il fallait s'y attendre, *l'hyposulfite de soude passe dans le liquide d'ascite où sa concentration est encore très élevée après la fin du test* (double des concentrations plasmatiques les plus fortes enregistrées chez nos malades, tout au moins dans le seul cas où il nous a été possible de réaliser ce dosage). Cependant, bien qu'il nous soit difficile et même impossible de conclure, *il semble que la réserve ascitique d'hyposulfite ne provoque que rarement une diminution de la concentration plasmatique telle que la clearance de l'hyposulfite ne représente plus exactement le volume du filtrat glomérulaire* ; pourtant, afin d'éviter les quelques erreurs secondaires au passage de l'hyposulfite dans l'épanchement péritonéal, il paraît logique de forcer un peu sur la quantité d'hyposulfite à injecter. Par ailleurs, nous avons pu remarquer, chez un de nos malades dont l'ascite a guéri dans notre service, que la disparition de l'épanchement avait entraîné une augmentation considérable de la concentration plasmatique en hyposulfite, ce qui logiquement découlait de nos recherches.

Tous les travaux parus ces dernières années soulignent la constance de la rétention hydro-saline au cours des cirrhoses ascitiques ; une augmentation des réabsorptions de l'eau et du sel expliquerait ce phénomène mais celle-ci n'a jamais encore été démontrée. Si le mécanisme de la rétention du sodium est encore mal élucidé, il semble, à la suite des nombreuses constatations expérimentales

rapportées dans notre ouvrage, que la rétention aqueuse relèverait de l'impossibilité pour le foie lésé des cirrhotiques d'inactiver l'excès d'hormone antidiurétique posthypophysaire : le pouvoir antidiurétique remarquable de l'urine, du sang et du liquide d'ascite de ces malades témoigne en faveur de cette hypothèse séduisante. Mais le principe antidiurétique trouvé en abondance dans les humeurs des cirrhotiques est-il bien l'hormone antidiurétique post-hypophysaire ? On ne peut l'affirmer en l'état actuel de nos connaissances mais cela paraît probable. De toutes manières, « ces critiques n'entament pas l'hypothèse qu'une substance antidiurétique semble être l'un des facteurs déterminants de l'ascite des cirrhotiques » (36). Certains auteurs font intervenir de plus une réduction de la sécrétion d'hormone cortico-surrénale qui agirait parallèlement à l'excès de principe antidiurétique.

Malheureusement nous avons obtenu des résultats qui, au lieu de confirmer les notions ci-dessus, sont en contradiction complète avec eux. En effet, ainsi que nous l'avons déjà exposé, la réabsorption de l'eau et du sel est, à de très rares exceptions près, toujours diminuée chez nos malades et la réduction de la filtration glomérulaire ne rend compte que partiellement de cet abaissement qui est réel : les valeurs basses de l'index de concentration et l'augmentation quasi-constante de la clearance du sel le prouvent bien. A quoi correspondent ces résultats si paradoxaux ? Peuvent-ils, contre toute vraisemblance, jouer un rôle dans la constitution de l'ascite ? Nous ne pouvons répondre à ces questions actuellement et nous nous bornons à constater ces faits inattendus en soule-

vant timidement l'hypothèse assez gratuite d'une insuffisance surrénale et génitale.

Nous ne pouvons tirer aucune conclusion de l'exploration rénale fonctionnelle de nos splénomégalies isolées : chez l'une, elle nous a donné des chiffres subnormaux ; chez l'autre, la filtration glomérulaire et la réabsorption hydro-saline étaient considérablement diminuées.

Ainsi, notre étude paraît nous octroyer le droit d'ajouter aux facteurs ascitogènes classiques qui interviennent pour leur part dans la pathogénie de l'ascite de nos malades, à savoir : hypertension portale, diminution de la pression osmotique du sérum par hypoprotidémie, un nouvel élément : l'abaissement de la filtration glomérulaire.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Barclay (J. A.) et Cooke (W. T.). — Réabsorption of electrolytes in the renal tubules. *Nature*, Londres, t. 154, p. 85, 1944, july 15.

(2) Bernier (J.-J.). — Physiologie du tube rénal. *La Semaine des Hôpitaux*, 6 janvier 1950.

(3) Bosson (Mme). — Intérêt clinique de la clearance glomérulaire. *Thèse* de Lyon, 1950-51.

(4) Bradley (S.). — L'excrétion rénale en eau. Rapport au III[e] Congrès médical international d'Evian, septembre 1951.

(5) Cachin (M.) et Varay (A.). — Le problème de la diurèse chez les hépatiques. Rapport au III[e] Congrès médical international d'Evian, septembre 1951.

(6) Cottet (J.). — L'exploration fonctionnelle des reins dans la pratique médicale. Expansion scientifique française, 1950.

(7) Delafontaine (P.) et Hamburger (J.). — Exploration fonctionnelle des reins. *Traité de médecine*, t. XIV, p. 89. Masson, 1949.

(8) Fauvert (R.). — Pathogénie de l'ascite cirrhotique. *La Revue du Praticien*, t. 2, n° 4, 1[er] fév. 1952.

(9) Fiessinger (N.) et Varay (A.). — Le rein des cirrhotiques. *La Presse Médicale*, 14 septembre 1938.

(10) Grivaux (M.). — A propos des clearances rénales. *La Semaine des Hôpitaux*, 22 octob. 1950, p. 4090.

(11) Hamburger (J.) et Ryckewaert (A.). — Les nouvelles épreuves fonctionnelles rénales. Acquisitions médicales récentes, Flammarion, 1948.

(12) Hamburger (J.), Ryckewaert (A.), Duizend (M.) et Argant (N.) (Mlle). — Sur une méthode d'exploration séparée des fonctions des glomérules et des tubes du rein. *La Presse Médicale*, 16 octobre 1948.

(13) Hamburger (J.) et Ryckewaert (A.). — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. Flammarion, Paris, 1949.

(14) Hamburger (J.). — Histo-physiologie de la fonction rénale. *Traité de Médecine*, t. XIV, p. 31. Masson, 1949.

(15) Hamburger (J.). — Régulation hormonale de la sécrétion urinaire. *Traité de médecine*, t. XIV, p. 56. Masson, 1949.

(16) Hamburger (J.) et Millet (J.). L'épreuve de concentration urinaire après injection d'extrait posthypophysaire. Rapport à la Société de pathologie rénale. *Semaine des Hôpitaux*, 2 juil. 1950, p. 2402.

(17) Harvier (P.). — Avant-propos. *La Revue du Praticien*, t. 2, n° 4, 1er février 1952.

(18) Langeron (L.), Paget (M.) et Nolf (V.). — L'épreuve de Rehberg ; son intérêt théorique et pratique. *La Presse Médicale*, 6 septembre 1947.

(19) Langeron, Paget et Nolf. — L'exploration fonctionnelle du rein : hier, aujourd'hui et demain. L'expansion scientifique française, Paris, 1948.

(20) Langeron, Paget, Nolf et Duriez (J.). — Le test à l'hyposulfite de sodium pour la mesure de la filtration glomérulaire. *La Presse Médicale*, 12 mars 1949.

(21) Langeron, Paget, Nolf et Duriez. — Le test à l'hyposulfite de sodium, procédé moderne d'exploration fonctionnelle rénale. Technique. Intérêt pratique. Résultats. *Annales de Biologie clinique,* mars-avril 1950.

(22) Langeron, Paget, Nolf, Duriez et Liefooghe (J.). — Intérêt clinique du test à l'hyposulfite de sodium pour l'estimation fonctionnelle segmentaire du néphron. Rapport au I^er^ Congrès international de médecine interne, Paris, 1950. *Le Semaine des Hôpitaux,* 2 septembre 1950.

(23) Langeron, Paget et Liefooghe. — Recherches sur la réabsorption tubulaire rénale des chlorures. Etude bioclinique. *Annales de Biologie clinique,* mai-juin, juillet-septembre, octobre-décembre 1951.

(24) Lebrun (J.). — Etude de la clearance de l'hyposulfite de soude chez l'homme, à basses concentrations sanguines. Rapport à la Société de Pathologie rénale. *Semaine des Hôpitaux,* 2 février 1950.

(25) Lemaire (A.), Loeper (J.) Tubiana (M.), Bonniot de Ruisselet (R.) et Pierquin (B.). — L'exploration de la circulation sanguine dans le secteur rate-veine splénique-foie. *La Presse Médicale,* 15 mars 1952.

(26) Lestradet (H.). — Le mécanisme de la sécrétion rénale. *Encyclopédie médico-chirurgicale,* Reins, p. 18004.

(27) Nolf (V.). — Explorations cliniques et rénales dans les hypertensions artérielles chroniques. *Le Bulletin Médical,* 1^er^ mai 1949.

(28) Paget (M.), Duriez (J.) et Nolf (V.). Mesure de la filtration glomérulaire par le test à l'hyposulfite de sodium. Techniques de dosage et applications. *Annales de Biologie clinique,* mai-juin 1949.

(29) Porge (J.-F.). — Etude critique des tests de fonctionnement rénal. *Thèse* de Paris, 1938.

(30) Rambert (P.) et Canivet (J.). — Méthodes d'exploration sélective des fonctions rénales. *Encyclopédie médico-chirurgicale,* Reins, p. 18014.

(31) Rehberg (P. B.). — Studies on kidney function. *Biochemical Journal,* t. 20, p. 472, 1926.

(32) Reubi (F.). — Pathogénie de l'insuffisance rénale aiguë. Rapport au Congrès français de médecine, Bruxelles, 1951.

(33) Rougier (Mlle). — Physiologie du tube urinifère. *La Presse Médicale,* 6 avril 1949, supplément.

(34) Rusznyak (I.). — Recherches sur la fonction du rein sain et malade. *Le Semaine des Hôpitaux,* 26 août 1950.

(35) Ryckewaert (A.). — Physiologie des éliminations rénales. *La Semaine des Hôpitaux,* 6 avril 1949.

(36) Schiller (J.), Lapidus (S.) et Huppert (J.). — Principe anti-diurétique, glande hépatique et cirrhose du foie. *Semaine des Hôpitaux,* 2-6 août 1951.

(37) Le facteur rénal dans la genèse de l'ascite cirrhotique. *La Revue du Praticien,* t. 2, n° 4, 1er février 1952, p. 239.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13

Chapitre premier. — Les Méthodes d'exploration fonctionnelles modernes 19

Technique de la mesure d'une clearance..... 20

Mesure de la filtration glomérulaire 21

Mesure de la réabsorption tubulaire 26

Mesure de l'excrétion tubulaire 32

Le test à l'hyposulfite de soude 38

Chapitre II. — Observations des malades étudiés.. 55

A) Les cirrhoses proprement dites 56

B) L'épithélioma du foie 76

C) Les splénomégalies algériennes isolées 79

D) La splénomégalie avec hépatomégalie 83

Chapitre III. — Synthèse des éléments recueillis par l'observation et essai de déductions pathogéniques 87

Exposé de nos résultats 87

Exposé des conclusions de travaux antérieurs relatifs à la question 92

Interprétation de nos résultats 100

Résumé 113

Bibliographie 121

Vu : *Le Président du Jury,*
THIODET.

Vu : *Le Doyen,*
SARROUY.

Vu et permis d'imprimer :
Alger le 22 avril 1952,
Le Recteur,
GAU.